



**Domingos Manuel
Avelar da Silva**

**Novos catalisadores porfirínicos para oxidação de
compostos orgânicos**



**Domingos Manuel
Avelar da Silva**

**Novos catalisadores porfirínicos para oxidação de
compostos orgânicos**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química dos Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Augusto Costa Tomé e do Professor Doutor Mário Manuel Quialheiro Simões, respectivamente Professor Associado com Agregação e Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho à Natividade e aos meus filhos, Filipa e David.

o júri

presidente

Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro,
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

vogais

Doutor Augusto Costa Tomé,
Professor Associado, com Agregação, da Universidade de Aveiro (Orientador)

Doutora Maria Miguéns Pereira,
Professora Associada da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Doutor Mário Manuel Quialheiro Simões,
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (Co-orientador)

agradecimentos

Desejo expressar os meus agradecimentos a todos os que, de uma ou outra forma, me transmitiram os ensinamentos necessários à concretização do presente trabalho.

Aos orientadores, Doutor Augusto Tomé e Doutor Mário Simões, manifesto a minha gratidão pela total disponibilidade, os valiosos ensinamentos científicos, a amizade e o acolhimento no grupo de trabalho que me proporcionou uma experiência enriquecedora no mundo da investigação científica.

À Doutora Graça Neves, expresso o meu reconhecimento pelos preciosos conhecimentos sobre metalção de porfirinas, o constante apoio e incentivo à progressão do trabalho.

À Doutora Amparo Faustino e ao Doutor João Tomé, assim como às minhas colegas de curso de mestrado, Eduarda Silva e Vanda Serra, agradeço o apoio na realização das primeiras sínteses e processos de purificação de porfirinas.

À Lic. Cristina Barros, ao Lic. Hilário Tavares e ao Lic. Eugénio Soares, sou grato pela aquisição de espectros de massa, de RMN e de plasma por acoplamento induzido.

Aos colegas de laboratório, Miguel Mussa, Adelaide Salvador, Carla Oliveira e Mafalda Pereira, desejo expressar os meus agradecimentos pelo companheirismo e amizade.

A todos os elementos do grupo de Química Orgânica, agradeço a recepção acolhedora.

Ao Departamento de Química da Universidade de Aveiro, sinto-me agradecido pela oportunidade de realizar este trabalho.

Aos meus pais, responsáveis pela minha formação, à minha esposa e filhos, quero demonstrar a minha gratidão pela compreensão e horas que ficaram privados da minha companhia.

palavras-chave

metaloportirina, manganésio(III), catalisadores em suporte, catálise homogénea, epoxidação, hidroxilação de compostos aromáticos, peróxido de hidrogénio.

resumo

O presente trabalho descreve a síntese, purificação e caracterização estrutural de duas portirinas, a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)portirina e a 5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(pentafluorofenil)portirina, e a sua ligação a um polímero do tipo poli-etilenoglicol (PEG). Esta ligação ocorre através da substituição do átomo de flúor, da posição *para* do grupo *meso*-pentafluorofenilo, pelo ião alcóxido do PEG.

As portirinas ligadas ao polímero foram complexadas com manganésio(III).

Os complexos de manganésio(III) foram utilizados como catalisadores na oxidação, em fase homogénea, do *cis*-cicloocteno, do timol e do carvacrol. Nessas reacções usou-se o peróxido de hidrogénio como oxidante e o acetato de amónio como co-catalisador. O solvente usado foi o acetonitrilo.

A solubilidade em água dos complexos porfirínicos ligados ao PEG permitiu testar a actividade catalítica de um sistema com estes complexos, o peróxido de hidrogénio e o acetato de amónio, na oxidação do carvacrol numa mistura de acetonitrilo e água.

keywords

metalloporphyrin, manganese(III), supported catalysts, homogeneous catalysis, epoxidation, hydroxylation of aromatic compounds, hydrogen peroxide.

abstract

The present work describes the synthesis, isolation and structural characterisation of two porphyrins, namely 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin and 5,10,15-tris(2,6-dichlorophenyl)-20-(pentafluorophenyl)porphyrin. These porphyrins were linked to poly(ethylene glycol) (PEG) through substitution of the *para*-fluor atom on the *meso*-pentafluorophenyl ring by the alkoxide ion of the PEG.

The PEG supported porphyrins were metallated with manganese(III).

The manganese(III) complexes were used on the homogeneous catalytic oxidation of *cis*-cyclooctene, thymol and carvacrol, with hydrogen peroxide as the oxidant, ammonium acetate as the cocatalyst and acetonitrile as the solvent.

In acetonitrile/water solution, the two water-soluble porphyrin-PEG complexes were tested in the catalytic oxidation of carvacrol.

ABREVIATURAS

Ac	acilo
Ar	arilo
β -Cl ₈ TDCPPH ₂	2,3,7,8,12,13,17,18-octacloro-5,10,15,20-tetraquis (2,6-diclorofenil)porfirina
β -F ₈ TDCPPH ₂	2,3,7,8,12,13,17,18-octafluoro-5,10,15,20-tetraquis (2,6-diclorofenil)porfirina
β -Cl ₈ TF ₅ PPH ₂	2,3,7,8,12,13,17,18-octacloro-5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil) porfirina
β -F ₈ TF ₅ PPH ₂	2,3,7,8,12,13,17,18-octafluoro-5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil) porfirina
cat.	catalisador
cys	resíduo de cisteína
conv.	conversão
δ	desvio químico em ppm
d	duplete
Da	Dalton
dd	duplo duplete
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dt	duplo tripleto
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
Eq.	equivalente molar
Estab.	estabilidade
GC-FID	cromatografia gasosa com detector de ionização de chama
L	ligando axial da metaloporfirina
$\lambda_{\text{máx.}}$	comprimento de onda nos máximos de absorvância
m	multiplete
M _r	massa molecular relativa
min	minuto
m/z	razão massa/carga
[M+H] ⁺	ião molecular protonado
PEG ₅₀₀₀	éter metoxi-polietilenoglicol de peso molecular médio 5000
Ph	fenilo

ppm	partes por milhão
R _f	factor de retardação em cromatografia de camada fina
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogénio-1
RMN ¹⁹ F	ressonância magnética nuclear de flúor-19
Sub.	substrato
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicilideno)etilenodiamina
t	triplete
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butilo
TDCF ₅ PPH ₂	5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(pentafluorofenil)porfirina
TDCF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂	5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20- -(2,3,5,6-tetrafluoro-4-PEG ₅₀₀₀ -fenil)porfirina
TDCPPH ₂	5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina
TF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂	5,10,15,20-tetraquis(2,3,5,6-tetrafluoro-4-PEG ₅₀₀₀ -fenil)porfirina
TF ₅ PPH ₂	5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina
THF	tetra-hidrofurano
tlc	cromatografia em camada fina
TMPPH ₂	5,10,15,20-tetraquis(2,4,6-trimetilfenil)porfirina
TPPH ₂	5,10,15,20-tetrafenilporfirina
Ts	tosilo
UV-Vis	espectrofotometria de ultra-violeta e visível

Índice

Capítulo 1

1. Introdução.....	3
1.1 Oxidação Catalítica.....	3
1.2 Hemoproteínas.....	5
1.3 Catalisadores Metaloporfíricos.....	8
1.4 Oxidação com Peróxido de Hidrogénio Catalisada por Metaloporfirinas.....	11
1.5 Heterogenização de Catalisadores Porfíricos.....	13
1.6 Polímeros do Tipo PEG como Suporte de Moléculas.....	16
1.7 Metaloporfirinas Sintetizadas.....	22
1.8 Referências.....	24

Capítulo 2

2. Síntese dos Catalisadores Porfíricos.....	29
2.1 Síntese das Porfirinas.....	29
2.2 Ligação da Porfirina a um Polímero PEG ₅₀₀₀	30
2.3 Formação dos Complexos de Manganésio(III).....	36
2.4 Estrutura das Metaloporfirinas Sintetizadas.....	37
2.5 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Suporte Polimérico.....	38
2.6 Parte Experimental.....	39
2.6.1 Generalidades.....	39
2.6.2 Síntese da TF ₅ PPH ₂	40
2.6.3 Síntese da TDCF ₅ PPH ₂	41
2.6.4 Ligação das Porfirinas ao Polímero PEG ₅₀₀₀	42
2.6.5 Formação dos Complexos de Manganésio(III).....	44
2.6.6 Curva de Calibração de Mn(TF ₅ PP)Cl.....	45
2.6.7 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Catalisador 1b	46

2.6.8 Curva de Calibração de Mn(TDCF ₅ PP)Cl.....	46
2.6.9 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Catalisador 2b	47
2.7 Referências.....	48

Capítulo 3

3. Oxidação Catalítica de Substratos Orgânicos.....	51
3.1 Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno.....	52
3.2 Oxidação de timol e de carvacrol.....	53
3.3 Actividade Catalítica em Solução Aquosa.....	60
3.4 Conclusões.....	61
3.5 Parte Experimental.....	62
3.5.1 Generalidades.....	62
3.5.2 Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno.....	63
3.5.3 Oxidação de timol e de carvacrol.....	64
3.6 Referências.....	65

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1 Oxidação Catalítica

A oxidação catalítica é um processo largamente utilizado na indústria química. Esta tecnologia é aplicada na indústria petrolífera na produção de álcoois, compostos de carbonilo e epóxidos.¹ A produção de formaldeído (equação 1) e de óxido de etileno (equação 2) através da oxidação, em fase gasosa, do metanol e do etileno, respectivamente, catalisada pela prata num suporte de sílica, ou o processo Wacker (equação 3) de oxidação de alcenos a compostos de carbonilo catalisada por sais de paládio são exemplos da utilização da catálise oxidativa em grande escala (figura 1.1).

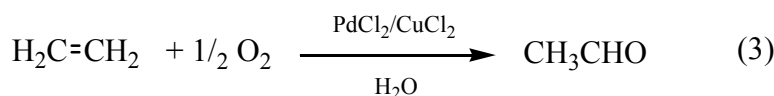
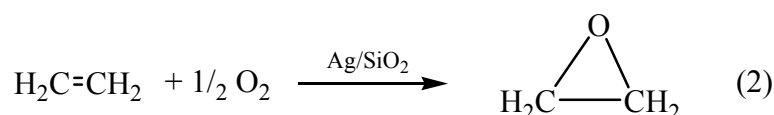
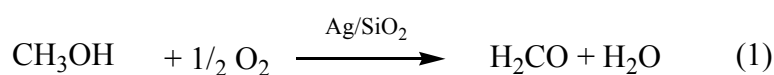


Figura 1.1 – Exemplos de reacções de oxidação catalítica

O interesse pela oxidação catalítica emergiu da necessidade de desenvolver métodos de produção mais eficientes na utilização de matérias-primas e energia, acompanhados de uma redução de desperdícios resultantes dos produtos secundários. Os métodos estequiométricos clássicos geram desperdícios inorgânicos de elevada toxicidade, como os sais de crómio e manganésio provenientes das oxidações. A alternativa passa pelo desenvolvimento de métodos que maximizem a incorporação dos átomos das matérias-primas no produto final, com eficiência, selectividade e que decorram em condições suaves de pressão e temperatura. Na figura 1.2 é comparada a eficiência atómica, baseada na razão entre a massa molecular relativa do produto desejado e a soma das massas moleculares relativas dos produtos obtidos, na oxidação de um álcool secundário através de um método

estequiométrico (equação 4) e de um processo de oxidação catalítica (equação 5) – os valores apresentados são puramente teóricos e consideram um rendimento de 100%. Na prática estes valores sofreriam uma diminuição, especialmente no método estequiométrico, devido ao rendimento real ser inferior a 100%, à utilização de reagentes em excesso, aos processos de neutralização e à separação do produto.²



Eficiência atômica: $120/287 = 42\%$



Eficiência atômica: $120/138 = 87\%$
 $(120/156 = 77\%)$

Figura 1.2 – Eficiência atômica em oxidação estequiométrica versus oxidação catalítica²

Na maioria dos processos de oxidação catalítica industrial que utilizam o oxigénio molecular, os catalisadores promovem a formação de radicais que oxidam os compostos. A auto-oxidação é um método pouco selectivo que dá origem a misturas de produtos, quando os compostos têm cadeias longas, ramificadas ou com diversos grupos facilmente oxidáveis. Nos processos de menor escala, o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) constitui uma alternativa económica e ambiental, pois tem a água como único subproduto, não origina subprodutos halogenados e é relativamente barato. Além disso, a sua utilização requer sistemas catalíticos mais simples do que o oxigénio molecular.²

A utilização do peróxido de hidrogénio como agente oxidante requer a sua activação, em meio ácido ou básico, com compostos orgânicos ou metais de transição. Estes activam o peróxido de hidrogénio quando:

- (i) são capazes de gerar espécies peroxometálicas ou hidroperoxometálicas (a ligação O-O permanece intacta). Os metais com essa capacidade são os que possuem orbitais d^0 (Mo(VI), W(VI), Ti(IV), V(V)) ou orbitais d^8 (Pd(II) e Pt(II));³

(ii) usam o peróxido de hidrogénio como dador de electrões e formam complexos oxometálicos altamente reactivos. Os metais como o Fe(III), Ru(III) e Mn(III), em sistemas biomiméticos são exemplos bem conhecidos.

(iii) promovem a clivagem homolítica do peróxido de hidrogénio formando radicais HO^\bullet altamente reactivos, característica do sistema de Fenton, que utiliza os pares Fe(II)/Fe(III) ou Ti(III)/Ti(IV).⁴

1.2 Hemoproteínas

As hemoproteínas, no seu conjunto, desempenham um papel muito importante na condução de diversas funções vitais dos organismos vivos. São exemplo disso a hemoglobina/mioglobina (transporte de oxigénio e dióxido de carbono), o citocromo *c* (transferência de electrões a nível celular), a peroxidase e a catalase (decomposição do peróxido de hidrogénio), a clorofila *a* (fotossíntese) e o citocromo P-450 (oxidação de substratos).⁵ Todas estas enzimas são constituídas por hemoproteínas que têm em comum o mesmo grupo prostético, que é constituído pelo complexo de ferro(III) da protoporfirina IX, também conhecido por Heme (figura 1.3).⁶

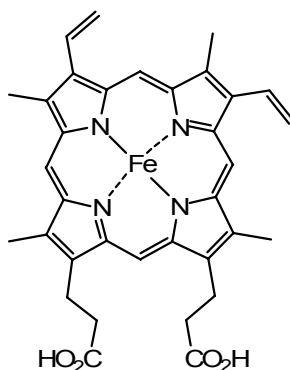


Figura 1.3 - Estrutura do complexo de ferro(III) da protoporfirina IX - Heme

A reactividade das diferentes hemoproteínas, presentes nas enzimas, altera-se em função das diferentes combinações entre o Heme e as proteínas a que se liga e o envolvem.⁷ Destas diferentes combinações resultam enzimas que são responsáveis pelo conjunto de

transformações que, aparentemente, não se relacionam entre si, mas que apresentam um centro activo comum (figura 1.4).⁸

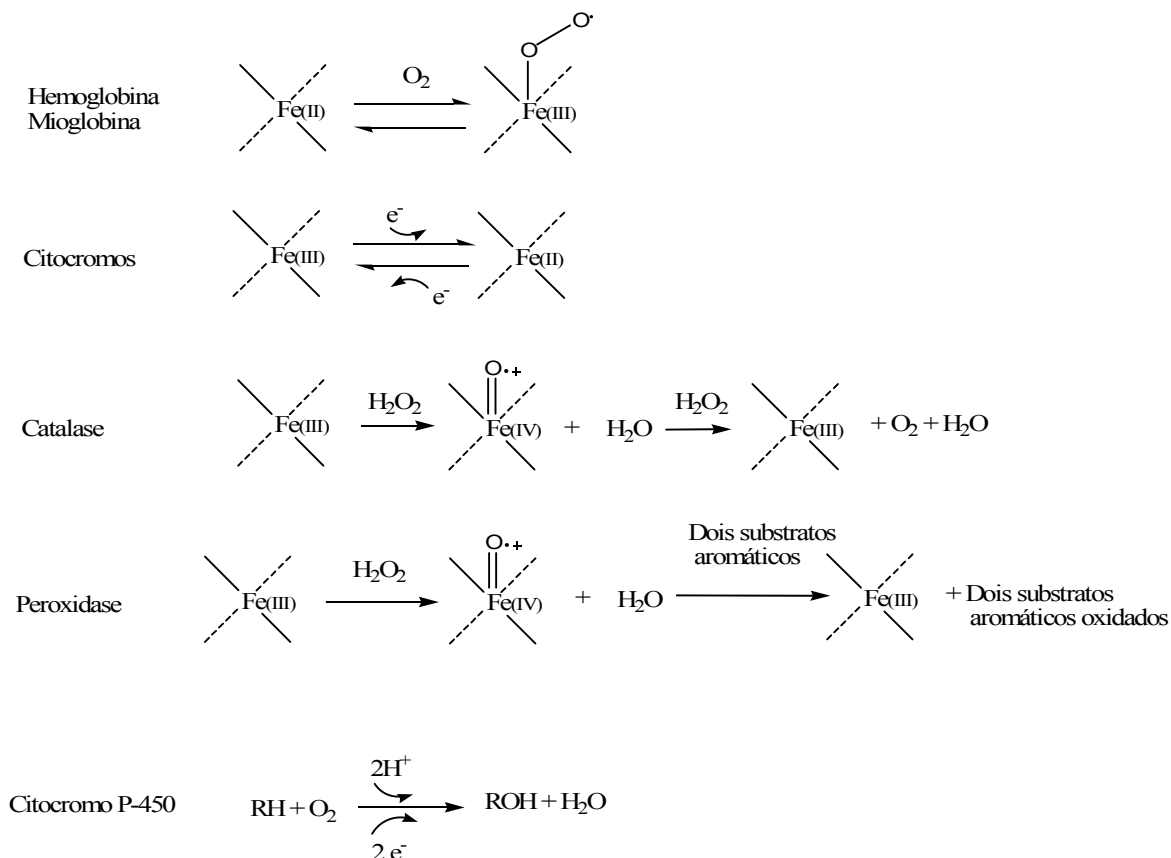


Figura 1.4 - Breve sumário das principais reacções das hemoproteínas⁸

Os sistemas enzimáticos simples, como as peroxidases e as monooxigenases do citocromo P-450, têm sido estudados devido à sua participação na biossíntese e biodegradação de compostos endógenos, como ácidos gordos, esteróides e prostaglandinas, assim como na degradação de compostos exógenos como poluentes e fármacos.^{9,10} Observando o ciclo catalítico do citocromo P-450 (figura 1.5), verifica-se que ele combina as funções de três tipos de hemoproteínas, liga-se ao oxigénio molecular, transporta electrões e produz um intermediário, com ligação peróxido ao ião ferro(III), que após a clivagem heterolítica, com perda de uma molécula de água, se transforma no agente oxidante (espécie **F** da figura 1.5).⁸

O conhecimento do modo de funcionamento do citocromo P-450 levou ao desenvolvimento de sistemas catalíticos sintéticos que permitem mimetizar as suas funções oxidativas – (i) transferência de electrões para o oxigénio molecular (ou outra molécula aceitadora de electrões); (ii) remoção de átomos de hidrogénio; (iii) transferência de hidreto; (iv) incorporação de átomos de oxigénio ou outros elementos mais electronegativos que o carbono; (v) introdução do grupo hidroxilo em substratos orgânicos.¹¹ Esses sistemas são constituídos por uma porfirina sintética complexada com um metal de transição (os mais comuns são o manganésio(III), o ferro(III) e o ruténio(II)), um oxidante (iodosilbenzeno, H_2O_2 , alquil-hidroperóxidos, perácidos, monopersulfato de potássio ou hipoclorito de sódio) e um co-catalisador como ligando axial do metal do complexo (piridina, imidazol, acetato de amónio).

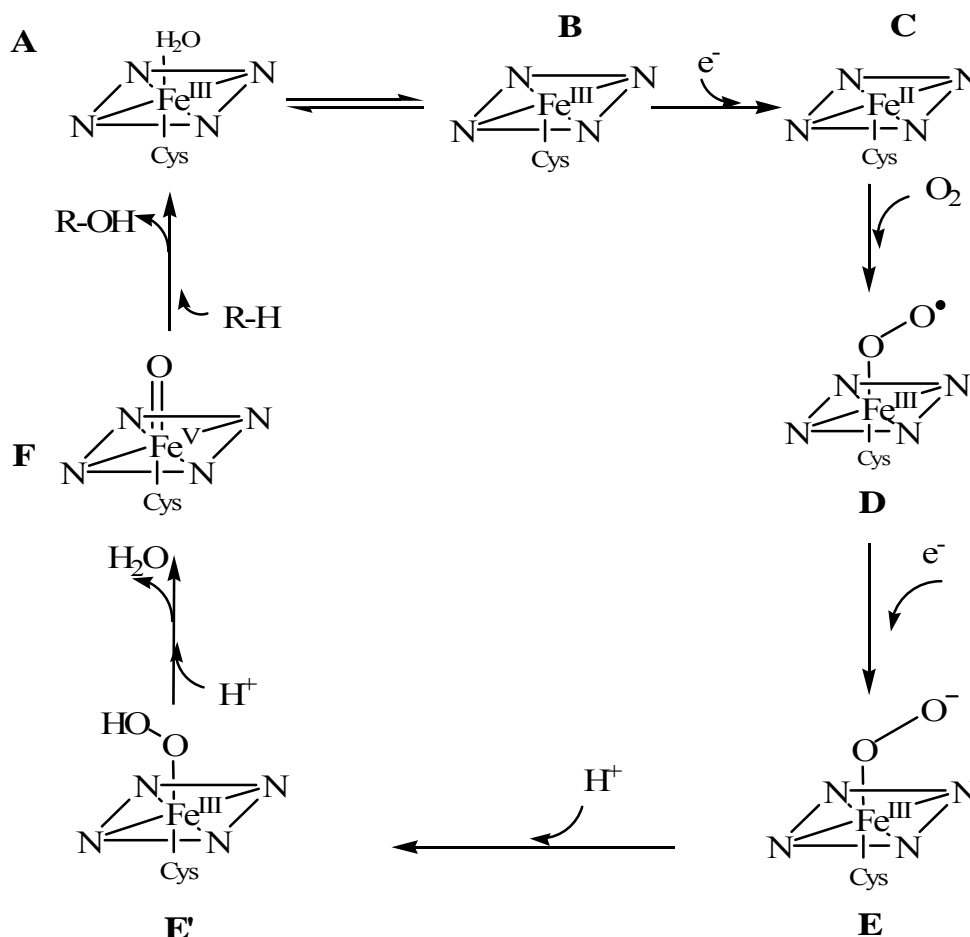


Figura 1.5 - Ciclo catalítico provável do citocromo P-450⁶

1.3 Catalisadores Metaloporfirínicos

O desenvolvimento de sistemas catalíticos, baseados em metaloporfirinas sintéticas, teve o seu início com J. Groves *et al.*¹² que, em 1979, apresentaram o complexo Fe(TPP)Cl, com o iodosilbenzeno (PhIO) como oxidante, para a epoxidação de olefinas e hidroxilação de alcanos. Meunier⁹ considera que este sistema apresenta selectividade na oxidação de substratos que o torna um bom modelo da actividade do citocromo P-450. A oxidação do adamantano, com o complexo de ferro e PhIO, origina os respectivos álcoois 1-adamantanol e 2-adamantanol, não se formando a cetona correspondente à oxidação do 2-adamantanol. Na oxidação do ciclo-hexeno, com o mesmo sistema, forma-se o epóxido correspondente e ciclo-hexenol na razão 3,6:1.

Os complexos de crómio (Cr(TPP)Cl), utilizando o PhIO, são estereoespecíficos na epoxidação de alcenos de estrutura *cis*, enquanto na oxidação do ciclo-hexeno originam, essencialmente, produtos de oxidação alílica.¹³ Outros metais de transição foram complexados com porfirinas, nomeadamente o cobalto e o níquel, que originam complexos com uma actividade catalítica muito reduzida na epoxidação de alcenos com PhIO.¹⁴ O complexo de ruténio(VI) Ru(TMPP)O₂ foi utilizado por Groves e Quinn¹⁵ na epoxidação aeróbia de alcenos à temperatura ambiente e pressão normal. No entanto, os complexos que apresentam actividade catalítica com rendimento e selectividade superiores são os complexos de ferro(III) e de manganésio(III).¹⁶

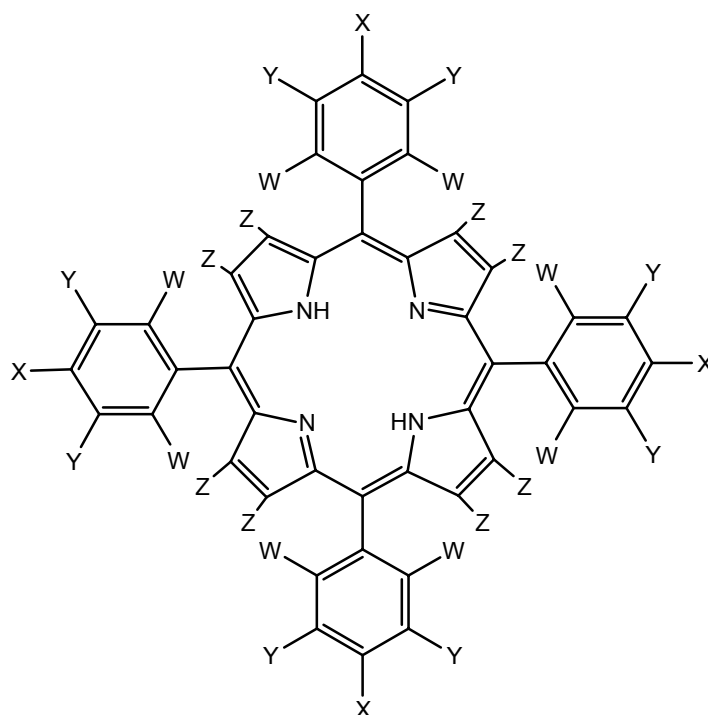
Os catalisadores de primeira geração⁸ (figura 1.6) reproduzem muitas das reacções catalisadas pelo citocromo P-450, embora a sua actividade decresça rapidamente devido à destruição da metaloporfirina.

Na segunda geração de catalisadores¹⁷ foram introduzidos grupos alquila ou halogéneos como substituintes das posições *orto*, *meta* e *para* dos grupos *meso*-fenilo, que aumentam a actividade do complexo porfirínico. Os grupos volumosos nas posições *orto* dos anéis *meso*-fenilo^{17,18} ampliam o impedimento estereoquímico em torno do anel aromático, o que diminui a interacção intermolecular, evitando a formação de dímeros inactivos μ -oxo e a auto-oxidação das moléculas do catalisador. A electronegatividade dos

substituintes diminui a densidade electrónica no anel porfirínico e favorece a redução do intermediário oxo-metálico $[(\text{porfirina})\text{metal}^V=\text{O} \leftrightarrow [(\text{porfirina})\text{metal}^{IV}=\text{O}]^{*+}]$ à forma $(\text{porfirina})\text{metal}^{III}$, durante o ciclo de oxidação catalítica dos substratos orgânicos.¹⁹

Uma terceira geração, que é uma extensão das anteriores, foi desenvolvida através da introdução de grupos electronegativos nas posições β -pirrólicas.⁹ Estes substituintes activam a espécie oxidante, o intermediário de alta valência, através da diminuição da energia da orbital ocupada de maior energia (HOMO), aumentando a resistência do macrociclo à degradação oxidativa.²⁰ O aumento do potencial de oxidação, relativamente à segunda geração, torna os complexos $\text{Fe}(\beta\text{-Cl}_8\text{TDCPP})\text{Cl}$ e $\text{Fe}(\beta\text{-Br}_8\text{TDCPP})\text{Cl}$ significativamente mais eficientes na hidroxilação de alcanos lineares com o PhIO.⁸

Apesar do maior potencial de oxidação dos complexos com porfirinas de terceira geração,⁸ Gonsalves *et al.*²¹ observaram que o complexo $\text{Mn}(\beta\text{-Cl}_8\text{TDCPP})\text{Cl}$ era menos estável que o análogo de segunda geração, $\text{Mn}(\text{TDCPP})\text{Cl}$, na epoxidação de alcenos utilizando hipoclorito de sódio (NaOCl) ou H_2O_2 ²² como oxidante. Num trabalho em que compararam a actividade de complexos de manganésio(III) com quatro ou oito substituintes β -pirrólicos, Baciocchi *et al.*²³ concluíram que os complexos com quatro halogéneos β -pirrólicos eram catalisadores mais eficientes do que os correspondentes catalisadores com oito halogéneos, se o oxidante fosse o H_2O_2 . Quando o oxidante era o PhIO, a actividade catalítica aumentava progressivamente com o número de substituintes nas posições β -pirrólicas.

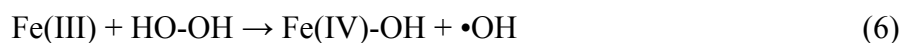


Ligando Porfirínico	W	X	Y	Z
Primeira Geração				
TPPH ₂	H	H	H	H
Segunda Geração				
TF ₅ PPH ₂	F	F	F	H
TMPPH ₂	CH ₃	CH ₃	H	H
TDCPPH ₂	Cl	H	H	H
Terceira Geração				
β-Br ₈ TF ₅ PPH ₂	F	F	F	Br
β-F ₈ TF ₅ PPH ₂	F	F	F	F
β-Br ₈ TDCPPH ₂	Cl	H	H	Br
β-F ₈ TDCPPH ₂	Cl	H	H	F

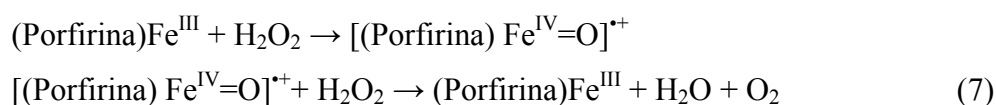
Figura 1.6 – Porphirinas de primeira, segunda e terceira gerações.⁹

1.4 Oxidação com Peróxido de Hidrogénio Catalisada por Metaloporfirinas

O peróxido de hidrogénio é um oxidante que tem sido largamente utilizado nas reacções de oxidação com metaloporfirinas. O H_2O_2 é, relativamente a outros oxidantes, mais barato e tem como único subproduto a água, o que o torna um dos reagentes eleito pelos princípios da química verde.²⁴ No entanto, a sua utilização na presença de metais de transição conduz a algumas dificuldades: a clivagem homolítica da ligação peróxido dá origem a radicais hidroxilo que promovem oxidações pouco selectivas, segundo um mecanismo radicalar do tipo Fenton (equação 6).



Além disso, os complexos porfirínicos de ferro(III) promovem a dismutação do H_2O_2 (equação 7) e o H_2O_2 provoca a destruição da metaloporfirina.⁹



Mansuy *et al.*²⁵ desenvolveram um sistema catalítico que utiliza o H_2O_2 como oxidante, na presença de um co-catalisador de imidazol, com o complexo $\text{Mn}(\text{TDCPP})\text{Cl}$. O imidazol desempenha um duplo papel ao actuar como catalisador ácido/base que favorece a clivagem heterolítica da ligação peróxido e como ligando axial do metal do complexo porfirínico. Nos sistemas catalíticos que utilizam bases nitrogenadas como co-catalisador, o imidazol ou a piridina, verifica-se o seu progressivo desaparecimento devido à respectiva oxidação, juntamente com o substrato.²⁶ Este problema é resolvido quando se utiliza acetato de amónio (NH_4AcO) como co-catalisador. Nos sistemas catalíticos que utilizam complexos de Mn(III) com solventes apróticos, o NH_4AcO é um co-catalisador que não sofre degradação e permite obter bons resultados na oxidação de alcenos ou alcanos com o H_2O_2 . Os resultados obtidos na oxidação de *cis*-cicloocteno com o co-catalisador NH_4AcO são superiores aos obtidos com imidazol nas mesmas condições reaccionais (*cis*-cicloocteno: $\text{Mn}(\text{TDCPP})\text{Cl}:\text{NH}_4\text{AcO}$ na relação molar 40:1:10 em

$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeCN}$ 1:1).²⁷ A adição do H_2O_2 diluído (1:10) em acetonitrilo e adicionado ao meio reaccional de uma forma gradual diminui a oxidação da metaloporfirina.²⁷

O estudo de sistemas catalíticos com metaloporfirinas e H_2O_2 tornou evidente a existência de duas possíveis espécies activas, o complexo hidroperóxido e o complexo oxo-metálico, que é um híbrido de ressonância com três formas principais (figura 1.7).²⁸

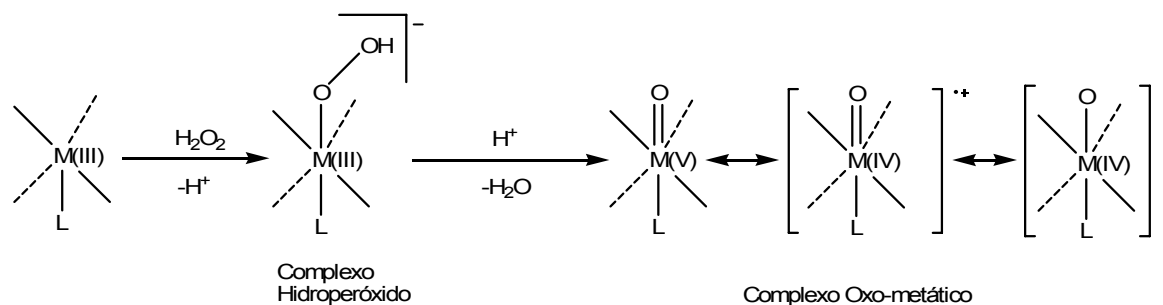


Figura 1.7 – Possíveis espécies activas durante a oxidação com H_2O_2 .

O complexo hidroperóxido forma-se quando se adiciona o H_2O_2 à metaloporfirina. A permanência desta espécie ou a sua transformação no complexo oxo-metálico, que corresponde a um estado de oxidação superior, vai depender das características electrónicas dos substituintes do macrociclo porfirínico, da electronegatividade do metal e das características do meio reaccional. A análise dos resultados experimentais tornou evidente que o aumento progressivo da electronegatividade dos substituintes e do metal do complexo conduz à formação da espécie oxo-metálica quando se usam solventes apróticos e na presença de co-catalisador. A elevada actividade dos complexos de Mn(III) , em CH_3CN e com o co-catalisador NH_4AcO , é justificada pela presença da espécie oxo-metálica. Em sistemas que utilizam os complexos de Fe(III) da TDCPPH_2 e TF_5PPH_2 , com o H_2O_2 como oxidante e na presença de NH_4AcO , verifica-se a degradação do complexo metaloporfirínico sem haver actividade catalítica sobre o substrato que se pretende oxidar. Este comportamento dos complexos de Fe(III) poderá estar ligado à prevalência de espécies oxo-metálicas na forma radicalar devido à maior electronegatividade do ferro relativamente ao manganésio.

Alguns autores sugerem que a espécie hidroperóxido apresenta uma actividade catalítica reduzida relativamente ao complexo oxo-metálico.²⁹ No entanto, nos sistemas

catalíticos sem um co-catalisador, que facilite a clivagem heterolítica da ligação O-O, e com complexos de Fe(III) em que a porfirina possui substituintes de elevada electronegatividade, existe a oxidação de compostos orgânicos que pode ser atribuída à espécie hidroperóxido, como no sistema $\text{Fe}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}_2$ no solvente metanol:diclorometano 3:1.²⁸

1.5 Heterogeneização de Catalisadores Porfirínicos

A fixação de complexos porfirínicos a suportes orgânicos ou inorgânicos facilita o seu manuseamento e recuperação. Algumas das possibilidades de ligação das metaloporfirinas de Mn(III) ou Fe(III) a suportes sólidos são:³⁰

- Coordenação axial da metaloporfirina a uma base fixa

A piridina ou o imidazol são bases nitrogenadas que se coordenam axialmente com as metaloporfirinas e actuam como ligando axial. A utilização de piridina ou de imidazol modificados, que estão ligados covalentemente a um suporte de poliestireno ou de sílica, permite a dupla função de ligando axial e de suporte da metaloporfirina a uma superfície.

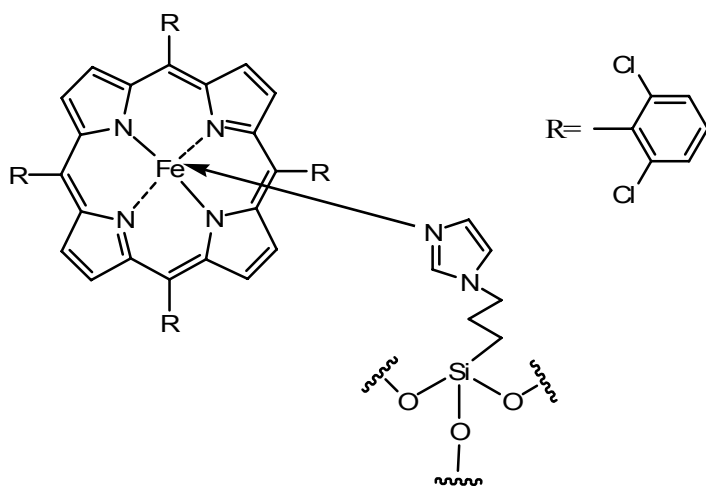


Figura 1.8 – Coordenação axial do complexo de Fe(III) da TDCPPH₂ a um suporte de sílica.³⁰

- Troca iônica

As porfirinas catiónicas ligam-se à superfície, ligeiramente negativa, da sílica não modificada, da argila de troca iônica (montmorillonite), de poliacrilatos ou de polímeros sulfonados.

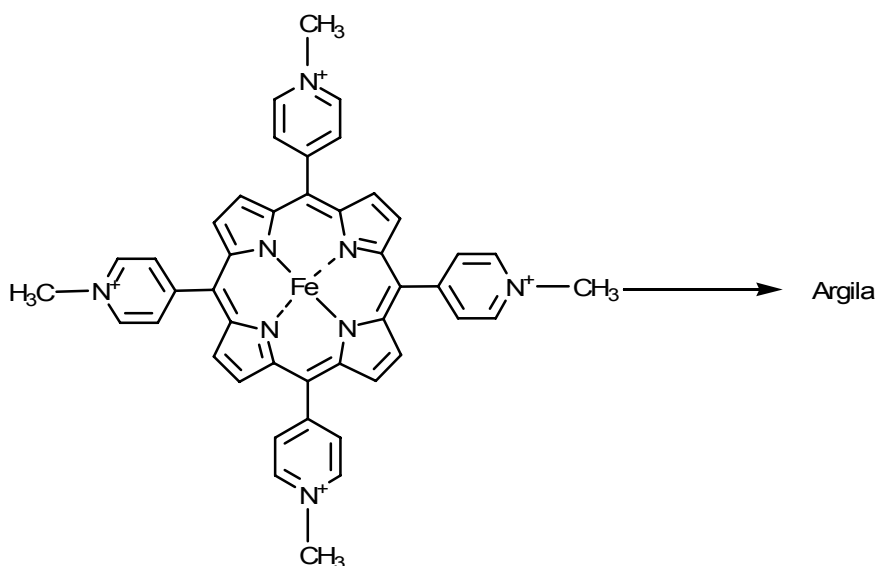


Figura 1.9 – Heterogeneização por troca iônica do 5,10,15,20-tetraquis(4-*N*-metilpiridil)porfirinato de ferro(III).³⁰

- Sol-gel

As porfirinas são funcionalizadas com grupos organosilano. Os siloxanos [(RO)₃Si-porfirina] podem ser usados num processo sol-gel dando origem a um sólido com o complexo porfirínico disperso. Este suporte é mais resistente à oxidação degradativa do que os polímeros orgânicos.

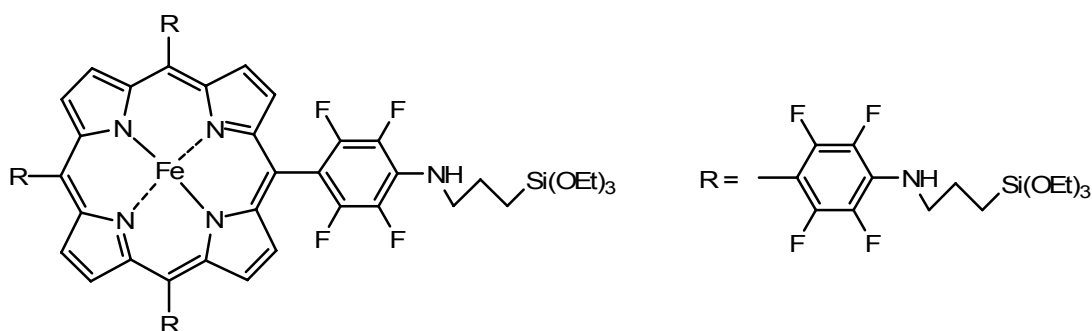


Figura 1.10 – Introdução do grupo organosilano durante o processo de síntese da metaloporfirina.³⁰

A heterogeneização de metaloporfirinas em suportes de sílica e argila montmorillonite K10 foi utilizada por Mansuy *et al.*³¹ para fixar complexos de Mn(III) de porfirinas derivadas da TDCPPH₂. A ligação da metaloporfirina com a sílica estabeleceu-se através da formação de uma amida, entre a função amina (-NH₂) dos grupos *meso*-fenilo da metaloporfirina e a função cloreto de acilo (-COCl) que se encontrava na sílica.

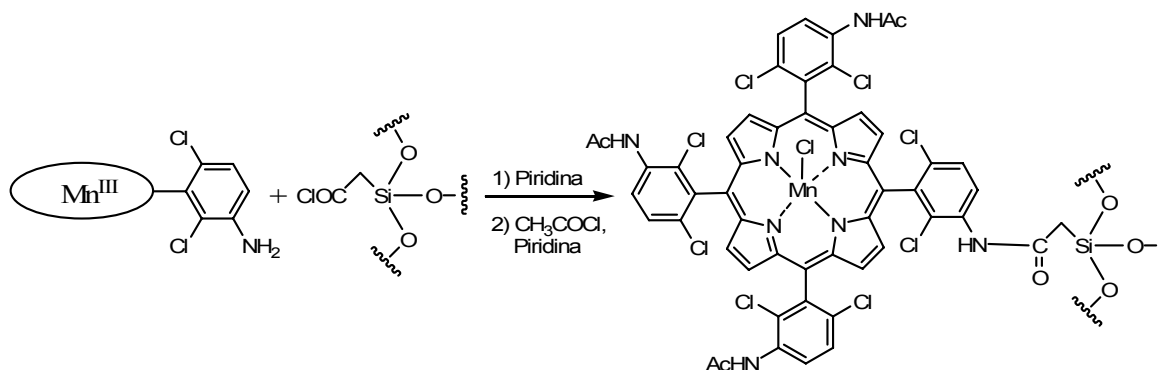


Figura 1.11 – Ligação de uma metaloporfirina de Mn(III) a sílica funcionalizada.³¹

As funções amina dos grupos *meso*-fenilo, não ligados ao suporte de sílica, foram acetiladas para evitar as reacções secundárias durante a oxidação catalítica. Na ligação entre a metaloporfirina e a argila montmorillonite K10 foi utilizado o cloreto de sulfonilo (SO₂Cl) como substituinte dos grupos *meso*-fenilo da metaloporfirina, e o grupo propilamina [-(CH₂)₃NH₂], que funcionaliza a argila.

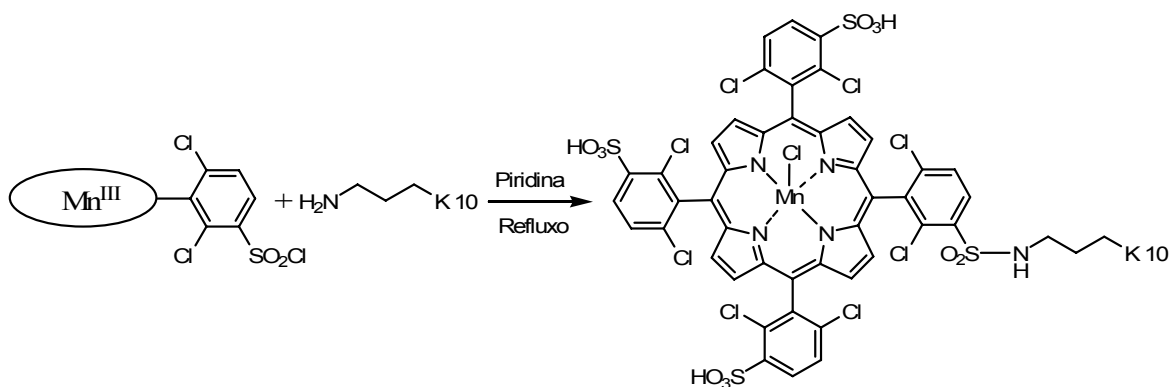


Figura 1.12 – Ligação de uma metaloporfirina de Mn(III) a argila montmorillonite K10 funcionalizada.³¹

Uma outra possibilidade de heterogeneização de metaloporfirinas consiste na sua encapsulação no interior de micelas. As micelas solúveis em água são estruturas anfifílicas em que o exterior é hidrofílico e o interior lipofílico. Para formar estas estruturas é utilizado um agente surfactante que solubiliza a metaloporfirina apolar na água. A separação das micelas do meio reaccional é realizada através de membranas que filtram a solução. Este sistema tem uma vantagem adicional que é reduzir a agregação (formação de dímeros porfirínicos μ -oxo inactivos) devido à incorporação da metaloporfirina no interior da micela sob a forma de monómeros.^{32,33}



Figura 1.13 – Micela.

1.6 Polímeros do Tipo PEG como Suporte de Moléculas

Os polímeros do tipo PEG têm sido utilizados no suporte de moléculas orgânicas para vários fins. A solubilidade deste polímero em meios aquosos, a sua biocompatibilidade e facilidade de se conjugar com proteínas e biopolímeros tem

permitido o seu uso no desenvolvimento de novas aplicações farmacêuticas.³⁴ O grupo hidroxilo do PEG (MeO-PEG-OH) é activado através da sua conversão num éster ou carbonato que tornará possível a sua ligação a um grupo amina ou tiol, dos resíduos de lisina ou cisteína das proteínas. Este tipo de ligação permite manter a actividade biológica da proteína ligada ao polímero. A ligação covalente com oligonucleotídeos é possível através da formação de um fosfato no grupo hidroxilo do carbono 3 ou 5 da pentose. Estes polímeros conjugados aumentam o tempo de circulação e estabilidade do princípio activo, assim como o seu controlo até ao local onde vai actuar.³⁴

O suporte de catalisadores num polímero solúvel permite manter o catalisador na mesma fase dos reagentes e produtos em catálise homogénea. Assim, a reactividade e a selectividade dos catalisadores ancorados no polímero solúvel pode ser igual à dos análogos não ligados.³⁵ A grande vantagem desses sistemas é que as moléculas do polímero facilitam a recuperação do catalisador do meio reaccional, através da sua precipitação com éter dietílico e filtração. Esta recuperação permite a reutilização e a reciclagem do catalisador, para além de evitar a contaminação dos efluentes líquidos por metais de transição.

Venkataraman *et al.*³⁶ ligaram um catalisador de Ti-salen quiral a um polímero PEG₅₀₀₀ (figura 1.14) e utilizaram-no na reacção de síntese assimétrica descrita na equação 8.

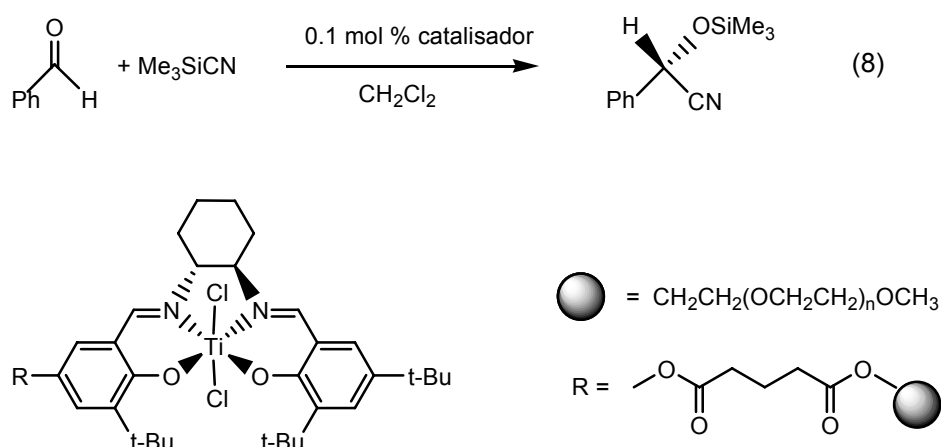


Figura 1.14 – Catalisador de Ti-salen ligado a PEG₅₀₀₀³⁶

O catalisador apresenta a mesma actividade catalítica do análogo não ligado, 100% de conversão e 86% de *ee*. A recuperação do catalisador do meio reaccional é conseguida através de extracção por soxhlet com uma membrana de diálise que retém as moléculas com uma massa molecular superior a 3500 Da. Após a recuperação, o catalisador foi reutilizado cinco vezes sem perder a sua actividade catalítica.

A ligação de catalisadores metaloporfirínicos a polímeros de PEG foi estudada por Benaglia *et al.*,³⁷ que ligaram a 5,10,15,20-tetraquis(4-hidroxifenil)porfirina e a 5-(4-hidroxi-2,6-diclorofenil)-10,15,20-tris(2,6-diclorofenil)porfirina aos polímeros PEG₂₀₀₀ e PEG₅₀₀₀, respectivamente, através do grupo *p*-hidroxilo dos grupos *meso*-fenilo. A complexação com Mn(III) originou os complexos **1** e **2** da figura 1.15.

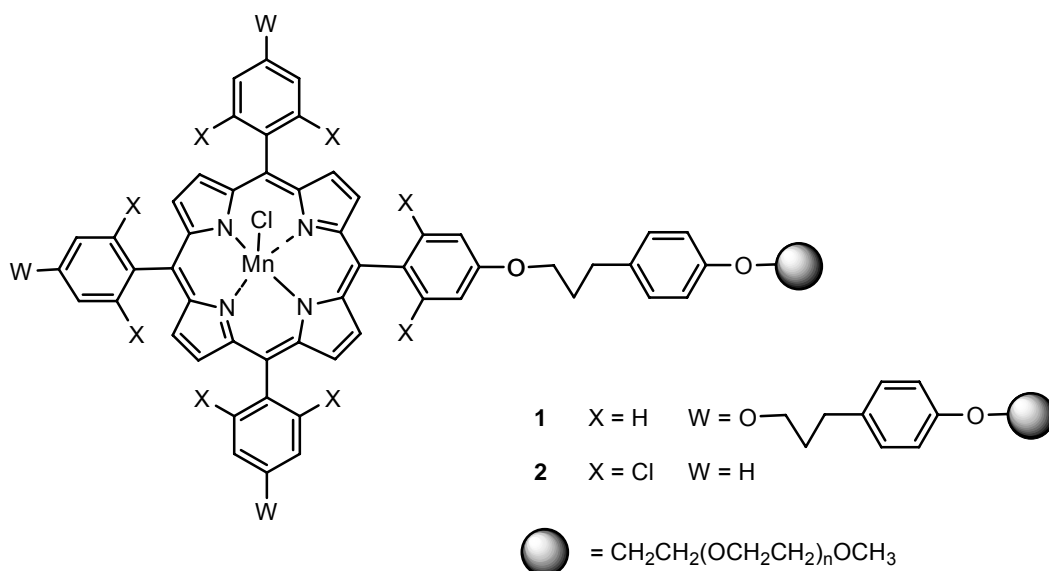


Figura 1.15 – Complexos porfirínicos de manganésio ligados a PEG

Estes dois complexos foram testados na oxidação de *cis*-cicloocteno, com o oxidante PhIO, o co-catalisador *N*-metilimidazol e o solvente acetonitrilo, na razão substrato/catalisador = 200. A presença dos substituintes nas posições *orto* dos grupos *meso*-fenilo, no complexo **2**, justifica a sua maior actividade catalítica e estabilidade superior relativamente ao complexo **1**. O complexo **2** converteu totalmente o *cis*-cicloocteno no respectivo epóxido

em 48 min enquanto que o complexo **1** conseguiu apenas uma conversão de 63% ao fim de 18 horas.

A reutilização do complexo **2** foi testada na oxidação de *cis*-cicloocteno usando a relação substrato/catalisador = 50, o PhIO como oxidante e *N*-metilimidazol como co-catalisador. Para ser recuperado da mistura reaccional, o complexo **2** foi precipitado com éter dietílico e filtrado. Neste teste, o complexo **2** revelou capacidade para converter selectivamente o *cis*-cicloocteno no respectivo epóxido, em sete ensaios consecutivos.³⁷

A ligação de metaloporfirinas ao PEG foi utilizada por Nango *et al.*³⁸ na oxidação de azo-pigmentos com H₂O₂ e imidazol como co-catalisador. Os complexos com a estrutura apresentada na figura 1.16 têm por base as porfirinas TF₅PPH₂, β-Br₈TF₅PPH₂, TDCPPH₂ e β-Br₈TDCPPH₂, as quais foram complexadas com Mn(III).

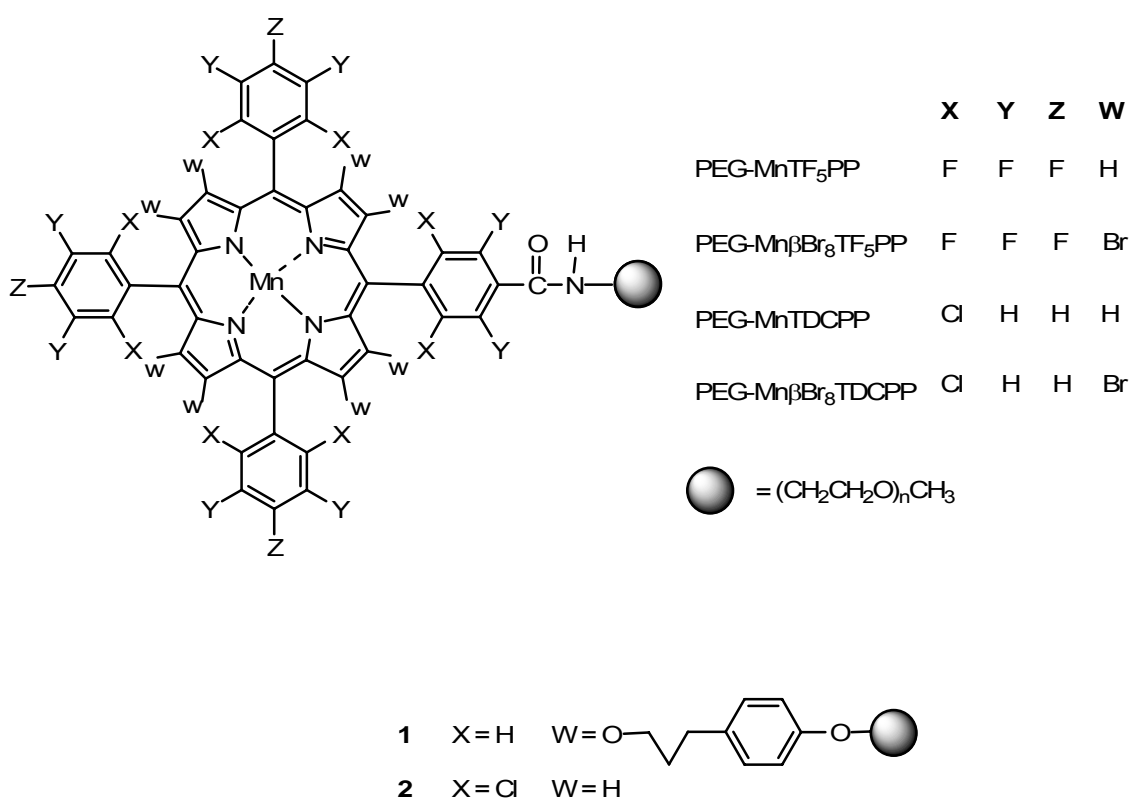


Figura 1.16 – Estrutura das metaloporfirinas usadas para oxidação de azo-pigmentos

Os autores verificaram que a capacidade de descoloração dos pigmentos seguiu a ordem crescente $\text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TF}_5\text{PP} < \text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TDCPP} < \text{PEG-MnTF}_5\text{PP} < \text{PEG-MnTDCPP}$, que consideram consistente com uma oxidação realizada por espécies do tipo radicalar que se formam, predominantemente, nas metaloporfirinas com substituintes menos electronegativos como o PEG-MnTDCPP. Ao utilizarem os mesmos complexos, H_2O_2 e imidazol na oxidação do tolueno verificaram que o PEG-MnTDCPP e o PEG-Mn $\beta\text{Br}_8\text{TDCPP}$ foram os mais activos e oxidaram, predominantemente, a posição benzílica. O álcool benzílico foi o principal produto, seguindo-se-lhe o benzaldeído e o ácido benzóico. A ordem crescente de oxidação nesta posição foi obtida pelos complexos $\text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TF}_5\text{PP} < \text{PEG-MnTF}_5\text{PP} < \text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TDCPP} < \text{PEG-MnTDCPP}$. Relativamente à oxidação no anel aromático verificaram a ordem crescente de actividade dos complexos $\text{PEG-MnTDCPP} < \text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TF}_5\text{PP} \sim \text{PEG-Mn}\beta\text{Br}_8\text{TDCPP} < \text{PEG-MnTF}_5\text{PP}$, sendo mais activas as espécies mais electrofílicas. Estes resultados reforçam a ideia de que a selectividade das espécies oxo-metálicas pode ser sintonizada através da selecção dos substituintes no anel porfirínico.

A ligação de complexos de ruténio(II) a PEG permitiu o desenvolvimento de um complexo activo em reacções de epoxidação, ciclopropanação e formação de aziridinas a partir de alcenos.³⁹

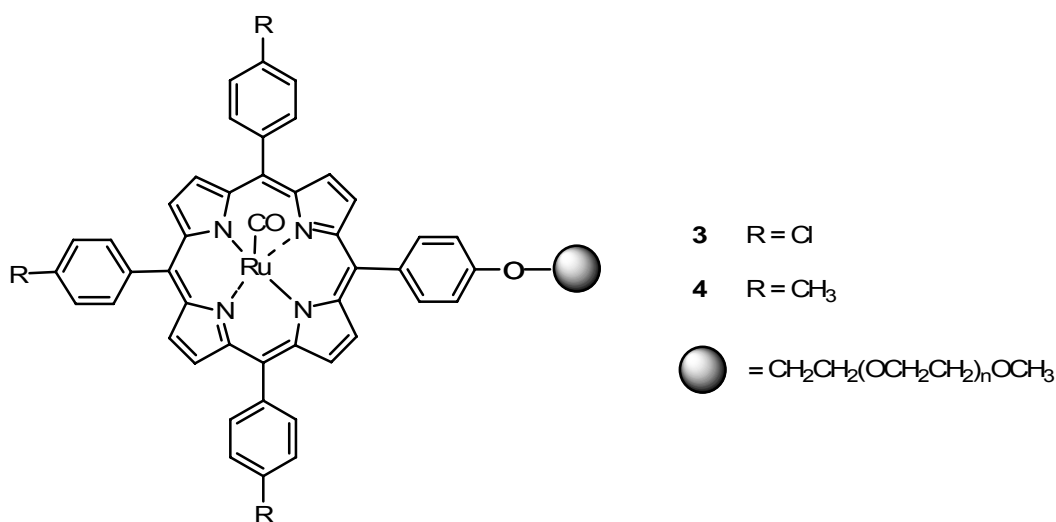


Figura 1.17 – Estrutura das metaloporfirinas de Ru(II).

As reacções de epoxidação foram realizadas com os oxidantes hidroperóxido de *t*-butilo, PhIO, H₂O₂ e *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina (2,6-Cl₂pyNO). Para estes oxidantes os melhores resultados foram obtidos com o 2,6-Cl₂pyNO na oxidação do estireno com o complexo **3**, em diclorometano. Estes complexos permitem também a formação de ligações entre átomos de carbono e azoto (aziridinação) e de carbono carbono (ciclopropanação).

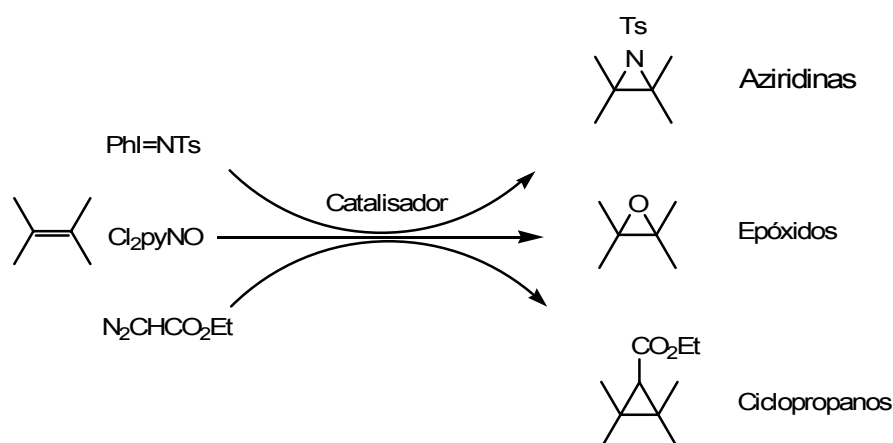


Figura 1.18 – Reacções catalisadas pelos complexos de Ru(II)(CO).

Já durante a fase de escrita desta tese foi publicado o trabalho que descreve a ligação covalente entre o polímero de PEG e o complexo Ru(TF₅PP)(CO) (PEG-1). A oxidação do composto resultante com ácido *m*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA) deu origem ao complexo porfirínico de dioxoruténio(VI) (PEG-2).⁴⁰

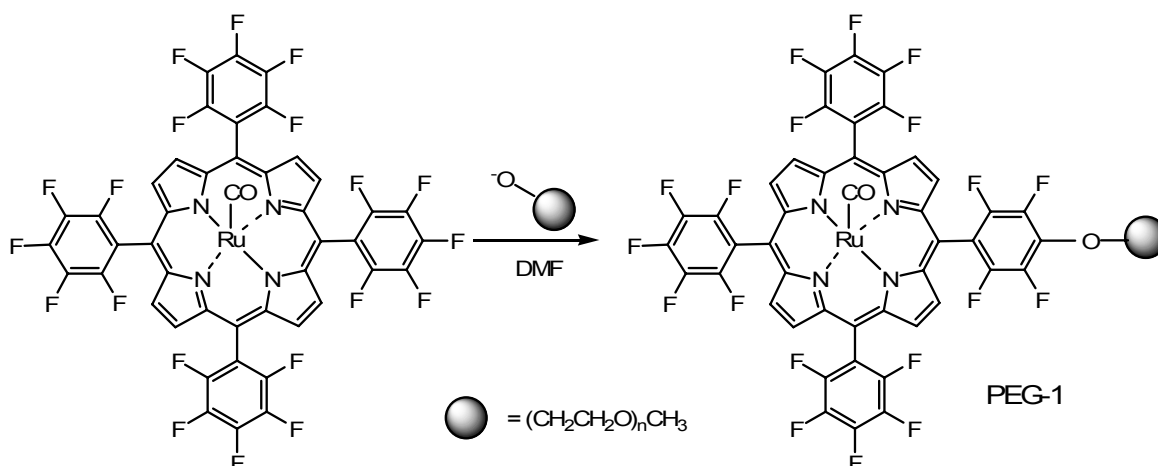


Figura 1.19 – Reacção de ligação do PEG ao complexo de Ru(II).

O complexo PEG-1 mostrou ser eficiente na epoxidação de alkenos com o oxidante 2,6- Cl_2pyNO apresentando uma selectividade de 100% na obtenção de epóxidos a partir de vários alkenos com rendimentos superiores a 90%. Este complexo também apresenta actividade na oxidação de ligações saturadas C-H com o 2,6- Cl_2pyNO . A oxidação do etilbenzeno a 40 °C durante 24 horas originou a acetofenona com uma selectividade de 99%, sendo a conversão do etilbenzeno de 52%. O complexo de dioxoruténio(VI) (PEG-2) apresenta actividade catalítica em diclorometano e misturas de dioxano e água (40% a 90% v/v de água) na presença de pirazol. Em solução aquosa, o estireno foi oxidado a benzaldeído com um rendimento de 70%, verificando-se um aumento de reactividade com o aumento do teor de água na mistura reaccional.

1.7 Metaloporfirinas Sintetizadas

Ao imitar a actividade catalítica do citocromo P-450, as metaloporfirinas são catalisadores selectivos com grande potencialidade na oxidação de substratos orgânicos. Os quatro catalisadores sintetizados neste trabalho baseiam-se em duas porfirinas com halogéneos nos grupos *meso*-fenilo (TF_5PPH_2 e $\text{TDClF}_5\text{PPH}_2$). Estes grupos halogenados aumentam o seu potencial de oxidação e protegem a destruição do macrociclo através do impedimento estéreo e efeito electrónico.⁹ Na escolha destes dois macrociclos também se

teve em conta a possibilidade de serem ligados a um suporte através da substituição do átomo de flúor da posição *para* do(s) grupo(s) pentafluorofenilo.

A ligação destas metaloporfirinas a um suporte polimérico solúvel em diversos solventes orgânicos e em água teve como principais objectivos: a utilização desses catalisadores na mesma fase do substrato, a sua facilidade de recuperação do meio reaccional e o estudo da sua actividade catalítica em meio aquoso.

Sendo um dos objectivos o desenvolvimento de um sistema catalítico não prejudicial para o ambiente, a escolha do H_2O_2 para oxidante justifica-se pela sua simplicidade de utilização quando comparado com o oxigénio molecular. A utilização do oxigénio molecular em sistemas com $\text{Mn}(\text{TPP})\text{Cl}$, requer um agente redutor (NaBH_4 , platina coloidal e H_2 , pó de zinco em ácido ascórbico) que forneça os dois electrões necessários à redução do átomo de oxigénio que origina a molécula de água.⁹

A escolha do manganésio(III) para metal do complexo deveu-se à elevada actividade catalítica dos complexos deste metal na oxidação de substratos orgânicos com o H_2O_2 .

1.8 Referências

- 1 T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329.
- 2 R. A. Sheldon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381.
- 3 R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, A. Dijkstra, *Catal. Today* **2000**, *57*, 157.
- 4 G. Strukul, “*Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*”, G. Strukul (Ed.), Kluwer, Dordrecht, **1992**, capítulo 1.
- 5 L. R. Milgrom, “*The Colours of Life*”, Oxford University Press, Oxford **1997**.
- 6 B. Meunier, S. P. Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947.
- 7 D. Wöhrle, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 418.
- 8 D. Dolphin, T. G. Traylor, L. Y. Xie, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 251.
- 9 B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
- 10 J. Bernadou, B. Meunier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 171.
- 11 M. Kimura, H. Shirai, “*The Porphyrin Handbook – Applications of Phthalocyanines*”, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard (Ed.), Academic Press, New York **2003**, vol. 19.
- 12 J. Groves, T. Nemo, R. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
- 13 J. Groves, W. Kruper, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7613.
- 14 Y. Tatsuno, A. Sekiya, K. Tani, T. Saito, *Chem. Lett.* **1986**, 889.
- 15 J. T. Groves, R. Quinn, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3844.
- 16 B. S. Lane, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457.
- 17 P. S. Traylor, D. Dolphin, T. G. Traylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 279.
- 18 A. M. S. Silva, M. G. P. M. S. Neves, R. R. L. Martins, J. A. S. Cavaleiro, T. Boschi, P. Tagliatesta, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1998**, *2*, 45.
- 19 T. G. Traylor, C. Kim, J. L. Richards, F. Xu, C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3468.
- 20 F. D’Souza, A. Villard, E. V. Caemelbecke, M. Franzen, T. Boschi, P. Tagliatesta, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4042.
- 21 A. M. A. R. Gonsalves, M. M. Pereira, A. C. Serra, R. A. W. Johnstone, M. L. P. G. Nunes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2053.
- 22 A. M. A. R. Gonsalves, R. A. W. Johnstone, M. M. Pereira, A. C. Serra, J. Shaw, A. J. F. N. Sobral, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1355.

- 23 E. Baciocchi, T. Boschi, L. Cassioli, C. Galli, A. Lapi, P. Tagliatesta, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7283.
- 24 P. T. Anastas, J. C. Warner, "*Green Chemistry: Theory and Practice*", Oxford University Press, Oxford **1998**.
- 25 J. P. Renaud, P. Battioni, J. F. Bartoli, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 888.
- 26 J. P. Collman, A. S. Chien, T. A. Eberspacher, M. Zhong, J. I. Brauman, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4625.
- 27 A. Thellend, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1035.
- 28 S. L. H. Rebelo, M. M. Pereira, M. M. Q. Simões, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *J. Catal.* **2005**, 234, 76.
- 29 S. Shaik, S. P. Visser, D. Kumar, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, 9, 661.
- 30 D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Catal. Today* **2000**, 57, 105.
- 31 M. A. Martinez-Lorente, P. Battioni, W. Kleemiss, J. F. Bartoli, D. Mansuy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 113, 343.
- 32 A. Maldotti, L. Andreotti, A. Molinari, G. Varani, G. Cerichelli, M. Chiarini, *Green Chem.* **2001**, 3, 42.
- 33 J. H. M. Heijnen, V. G. Bruijn, L. J. P. Broeke, J. T. F. Keurentjes, *Chem. Eng. Processing* **2003**, 42, 223.
- 34 B. Twaites, C. H. Alarcón, C. Alexander, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 441.
- 35 M. Lasperas, N. Bellocq, D. Brunel, P. Moreau, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3053.
- 36 U. K. Anyanwu, D. Venkataraman, *Green Chem.* **2005**, 7, 424.
- 37 M. Benaglia, T. Danelli, G. Pozzi, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 454.
- 38 M. Nango, T. Iwasaki, Y. Takeuchi, Y. Kurono, J. Tokuda, R. Oura, *Langmuir* **1998**, 14, 3272.
- 39 J. L. Zhang, C. M. Che, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1911.
- 40 J. L. Zhang, J. S. Huang, C. M. Che, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3020.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DOS CATALISADORES PORFIRÍNICOS

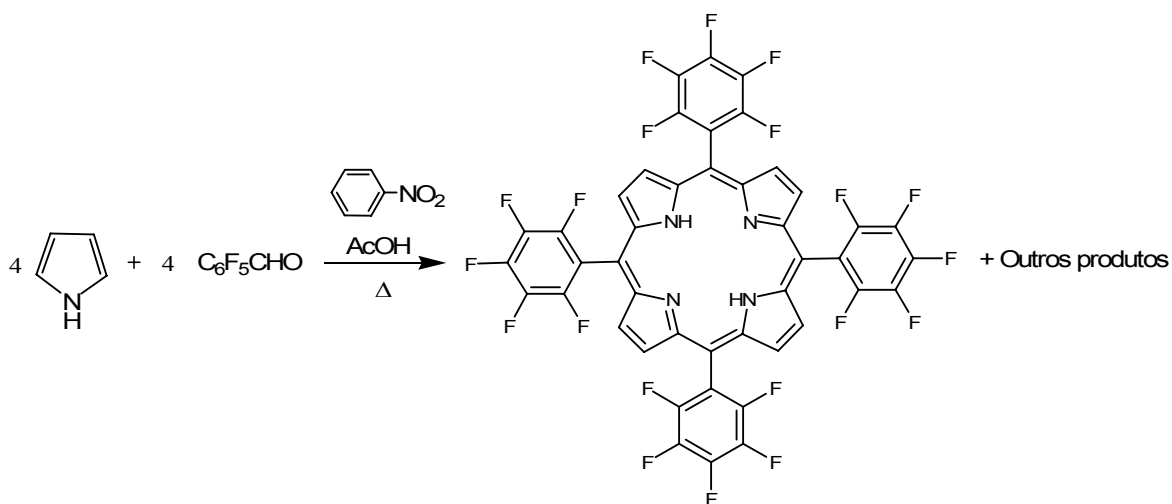
2. Síntese dos Catalisadores Porfirínicos

2.1 Síntese das Porphirinas

O método de síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas, partindo de pirrol e benzaldeído, iniciou-se com a síntese da TPPH₂ por P. Rothemund¹ em 1935. As variantes deste método, aperfeiçoado por Adler e Lindsey,² utilizam, igualmente, a condensação do pirrol com o benzaldeído originando um produto cíclico, o porfirinogénio, que, por oxidação, produz a porfirina.³

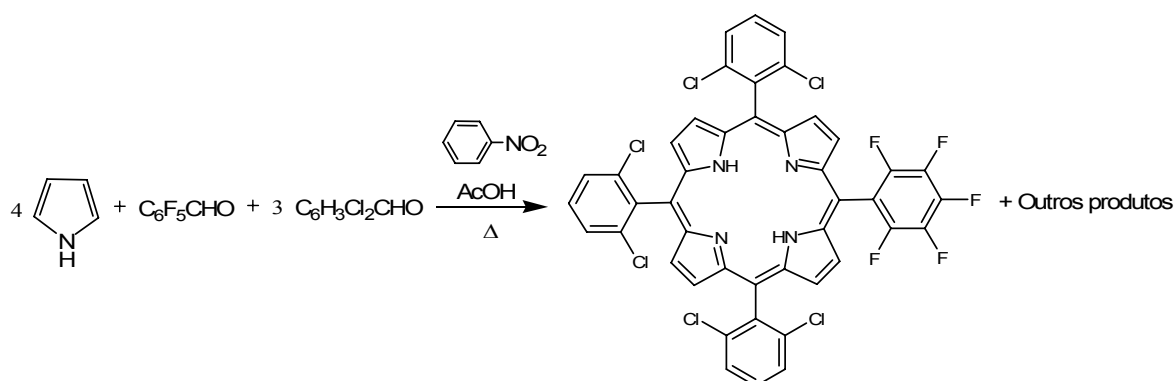
Na Universidade de Coimbra⁴ foi desenvolvido um método que permite, num só passo, utilizando ácido acético e nitrobenzeno, a síntese de porfirinas isentas das respectivas clorinas, evitando assim a utilização de oxidantes dispendiosos. Este método foi aplicado na síntese das duas porfirinas (TF₅PPH₂ e TDCF₅PPH₂) que integram os catalisadores desenvolvidos.

A primeira referência à síntese da TF₅PPH₂ foi publicada em 1969.⁵ Para se obter esta porfirina simétrica (esquema 2.1), através do método do nitrobenzeno, condensa-se o pirrol com o pentafluorobenzaldeído na proporção 1:1.



Esquema 2.1 – Síntese da TF₅PPH₂

Os complexos porfirínicos com halogéneos (cloro, flúor e bromo) nas posições *orto* dos grupos *meso*-fenilo são catalisadores resistentes à degradação e apresentam grande eficiência na oxidação de alkenos e alcanos.^{2,6} A TDCF₅PPH₂ apresenta três grupos *meso*-fenilo com átomos de cloro nas posições *orto*, conferindo-lhes resistência à degradação oxidativa, e um grupo *meso*-pentafluorofenilo que permite a ligação desta porfirina a outras moléculas, através da substituição do flúor da posição *para*. A substituição aromática nucleófila do átomo *para*-flúor permite a fixação desta porfirina a suportes sólidos, como sílica gel,⁷ ou, como no presente trabalho, a um polímero solúvel em solventes orgânicos e em água. Para a síntese da TDCF₅PPH₂ (esquema 2.2), porfirina assimétrica, utilizou-se, para além do pirrol, o 2,6-diclorobenzaldeído e o pentafluorobenzaldeído, respectivamente, nas proporções de 7:1 com o objectivo de favorecer a produção da porfirina com três grupos 2,6-diclorofenilo e um grupo pentafluorofenilo.⁸ Nesta síntese, atendendo às diferentes possibilidades de combinação dos aldeídos, obtêm-se misturas complexas de produtos que dependem das proporções dos aldeídos na mistura reaccional e da sua reactividade relativa.

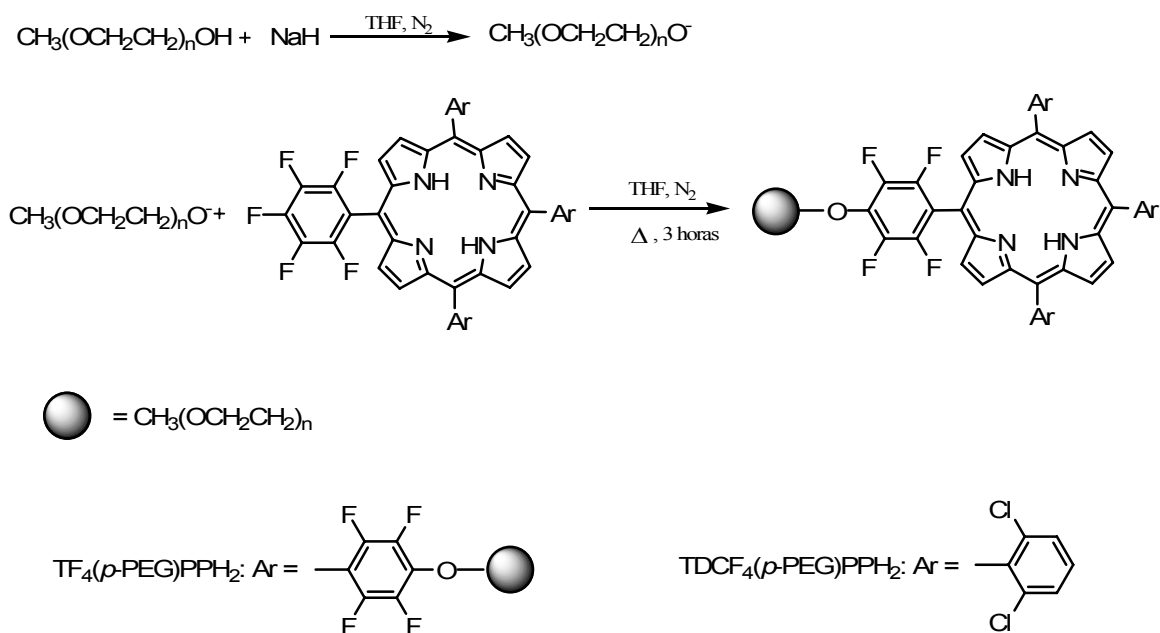


Esquema 2.2 – Síntese da TDCF₅PPH₂

2.2 Ligação da Porfirina a um Polímero PEG₅₀₀₀

A ligação das porfirinas a um suporte sólido foi realizada através de uma reacção de substituição aromática nucleófila (esquema 2.3). A reacção de um nucleófilo com porfirinas portadoras de grupos *meso*-pentafluorofenilo, deficientes de electrões, começa pela substituição de um átomo de flúor na posição *para*. As substituições seguintes

ocorrerão nos restantes *p*-F, se o substituinte for electro-dador, ou na posição *meta* do grupo *meso*-C₆F₄ já substituído, se o substituinte for electro-sacador.^{9,10} O polímero utilizado, o PEG₅₀₀₀ está funcionalizado com um grupo hidroxilo numa das suas extremidades. Após gerado o alcóxido correspondente, ele actua como nucleófilo e liga-se à porfirimina com grupos *meso*-pentafluorofenilo por substituição do seu *p*-F.



Esquema 2.3 – Síntese da $\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ e $\text{TDCF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$

A análise dos espectros de RMN de ^{19}F das porfirinas TF_5PPH_2 e $\text{TDCF}_5\text{PPH}_2$ revela três sinais diferentes para o flúor. Após ligação ao PEG₅₀₀₀, o sinal correspondente ao flúor da posição *para* dos grupos *meso*-arilo desaparece, o que comprova a ligação entre o polímero e a porfirimina.

Tabela 2.1 – Desvios químicos (ppm) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{19}F das porfirinas sintetizadas.

Porfirina	RMN ^1H			RMN ^{19}F		
	β -pirrólicos	<i>meso</i> -arilo	NH	<i>o</i> -F	<i>p</i> -F	<i>m</i> -F
TF ₅ PPH ₂	8,92 (s)	—	-2,93 (s)	-160,0	-175,5	-185,5
TF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂	8,93 (s)	—	-2,92 (s)	-162,4	—	-180,5
TDCF ₅ PPH ₂	8,76–8,69 (m)	7,83–7,69 (m)	-2,63 (s)	-135,7	-151,8	-161,5
TDCF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂	8,82–8,68 (m)	7,82–7,63 (m)	-2,62 (s)	-136,1	—	-154,8

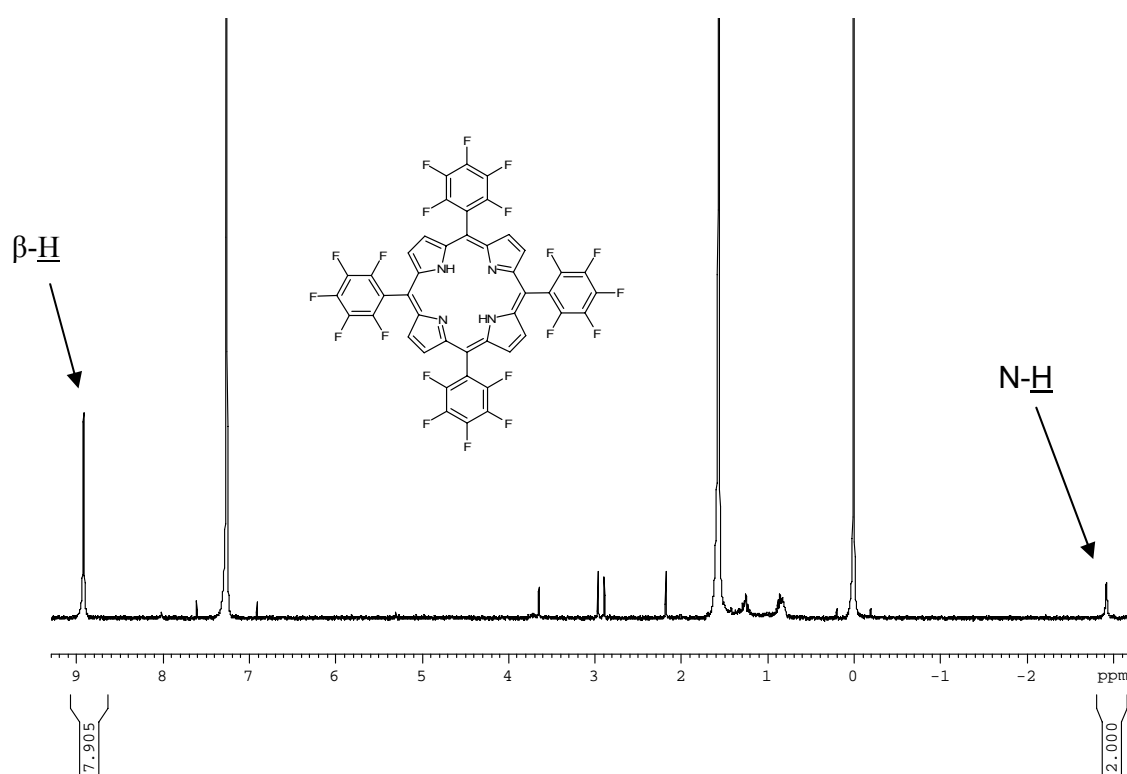


Figura 2.1 - Espectro de RMN de ^1H da TF₅PPH₂ em CDCl₃.

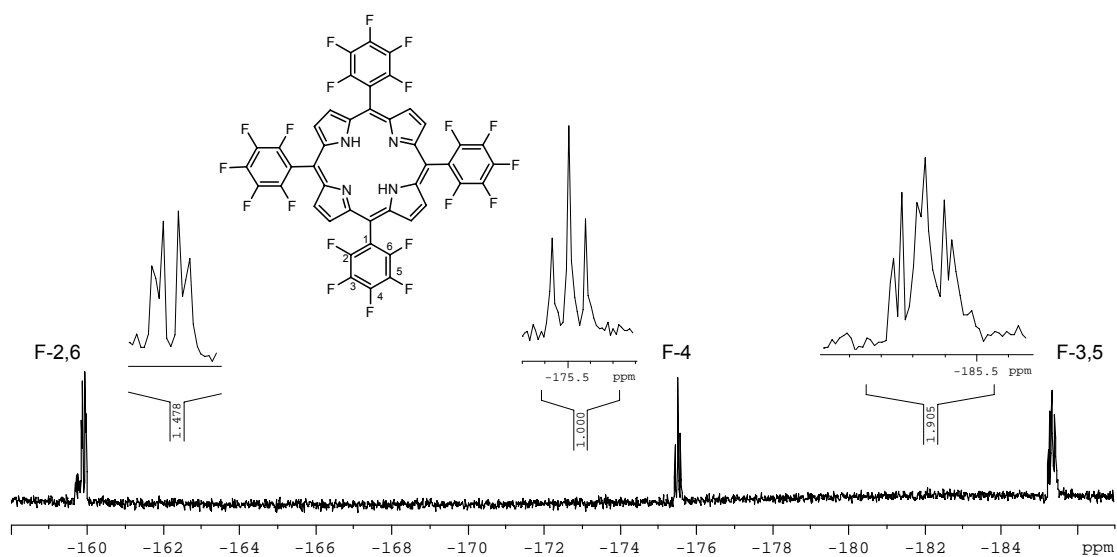


Figura 2.2 – Espectro de RMN de ^{19}F da TF_5PPH_2 em $CDCl_3$.

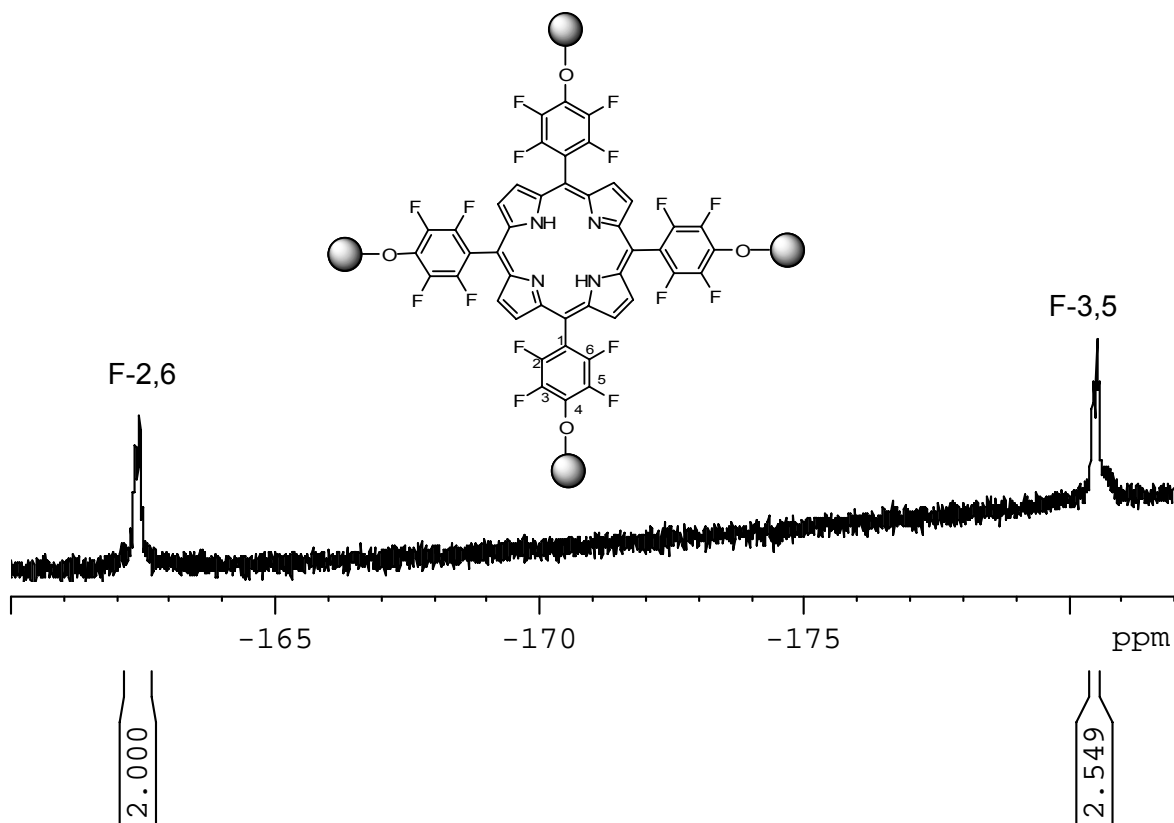


Figura 2.3 – Espectro de RMN de ^{19}F da $TF_4(p-PEG)PPH_2$ em $CDCl_3$.

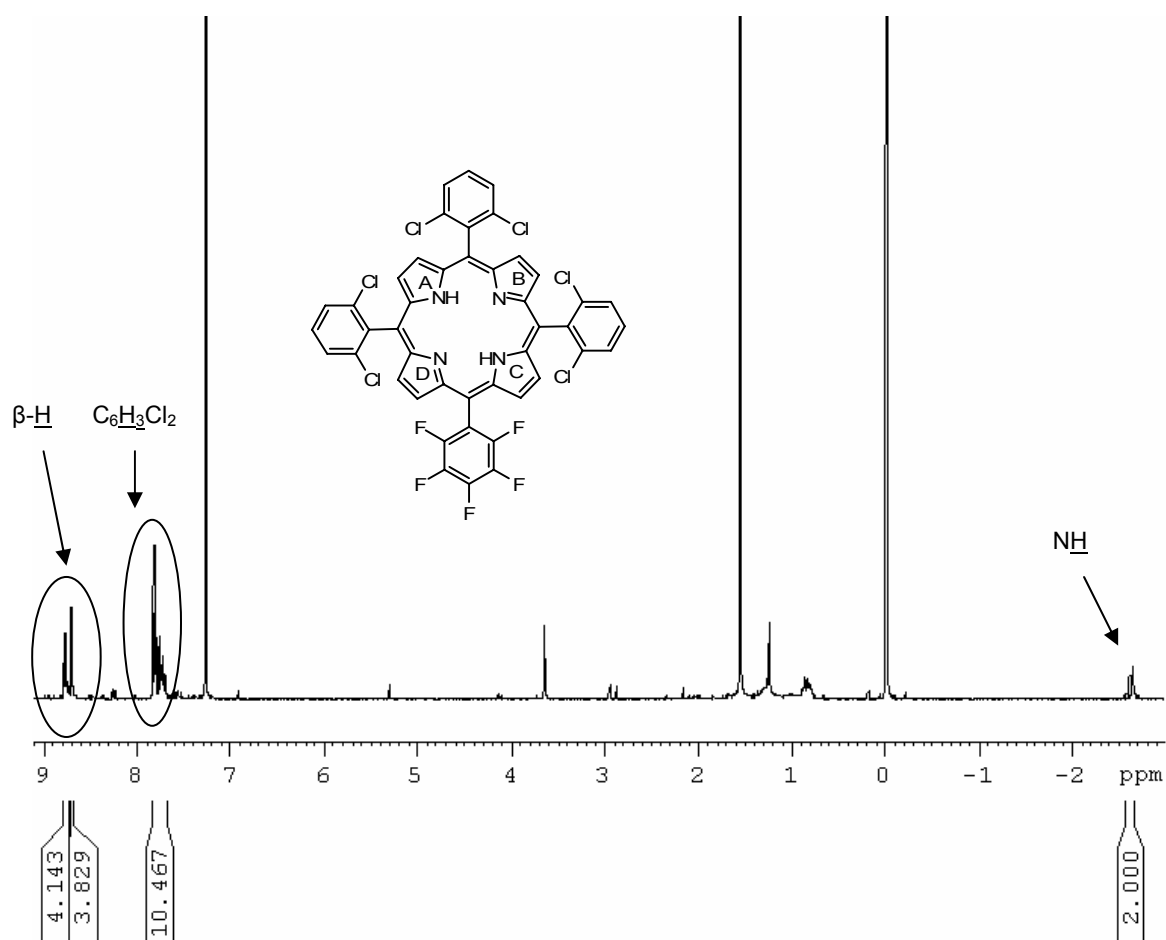


Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^1H da $\text{TDCF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ em CDCl_3 .

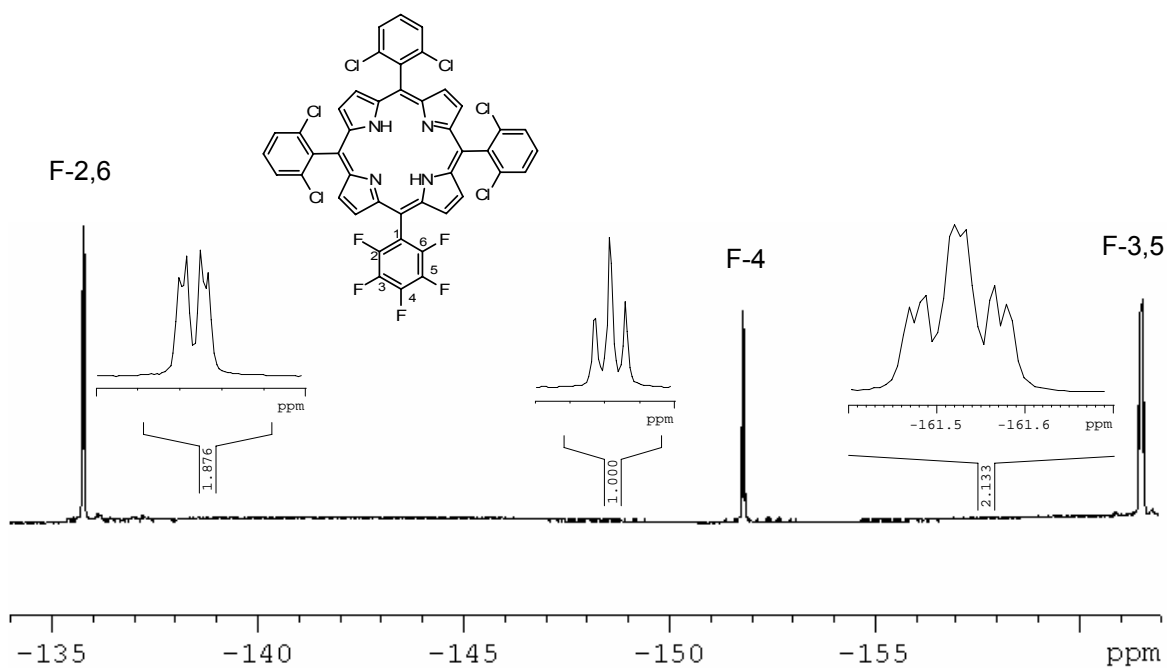


Figura 2.5 – Espectro de RMN de ^{19}F da $\text{TDCF}_3\text{PPH}_2$ em CDCl_3 .

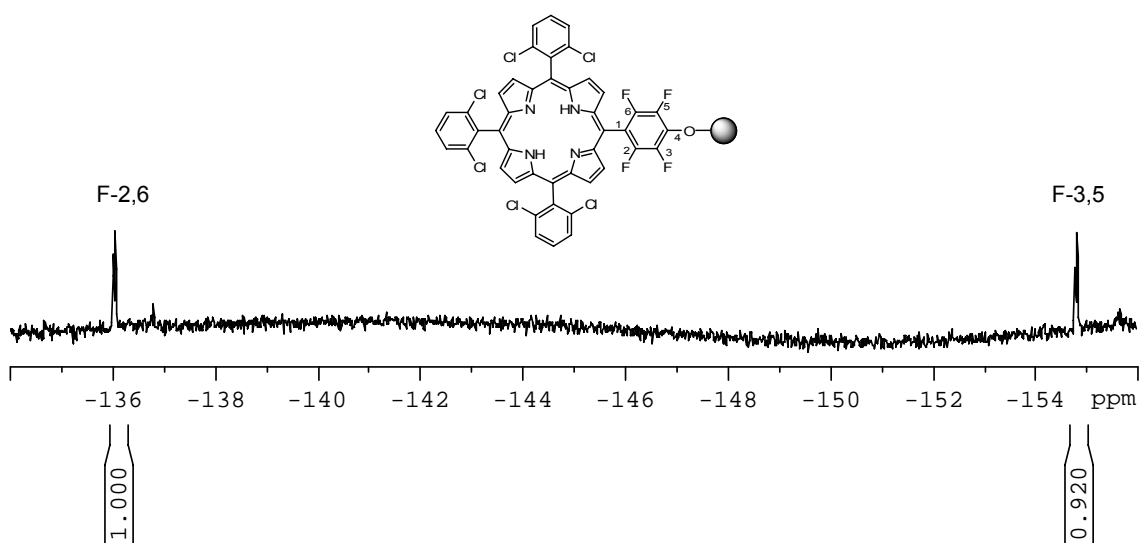
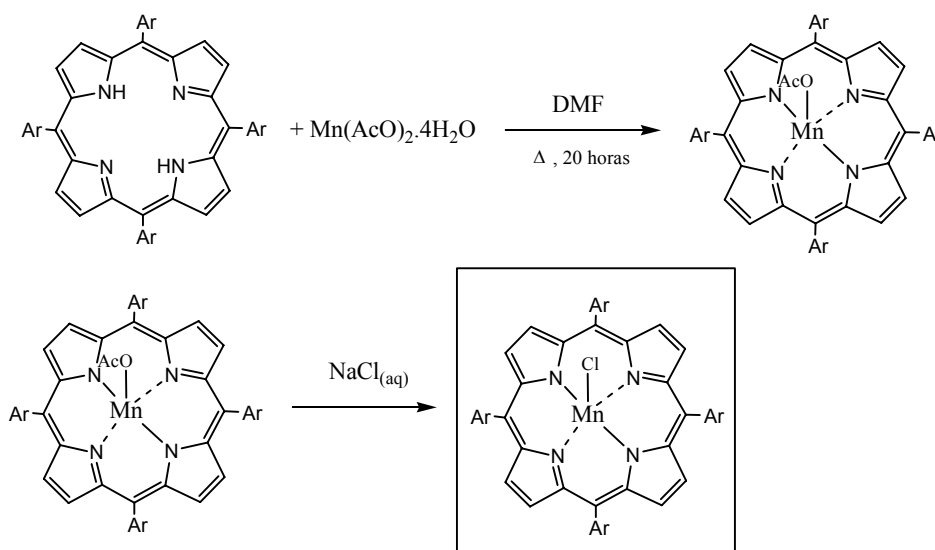


Figura 2.6 – Espectro de RMN de ^{19}F da $\text{TDCF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ em CDCl_3 .

2.3 Formação dos Complexos de Manganésio(III)

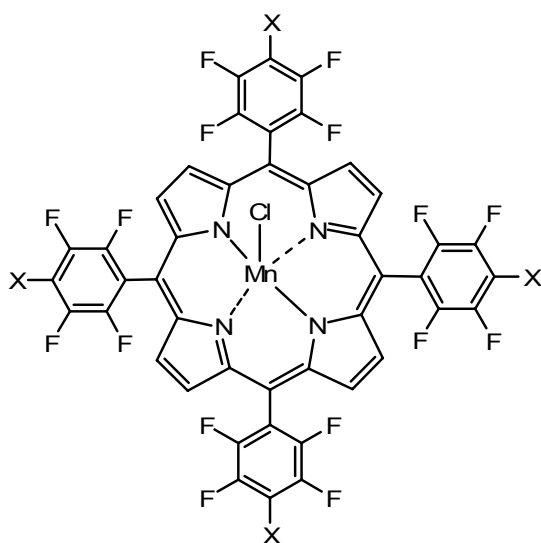
Os complexos de manganésio foram obtidos por reacção da forma livre da porfirina ou porfirina-PEG com acetato de manganésio tetra-hidratado em refluxo de DMF, de acordo com o método de Adler.¹¹ A formação do complexo de manganésio foi verificada pela análise do espectro de UV-Vis: a banda Soret da porfirina livre sofreu um desvio para comprimentos de onda mais elevados quando se formou o complexo com o metal. A TF_5PPH_2 livre apresenta a banda Soret a 410 nm que, após complexação, passa para os 473 nm. Do mesmo modo, a $\text{TDCF}_5\text{PPH}_2$ livre apresenta a banda Soret a 416 nm, enquanto que no complexo metálico ela surge a 476 nm. Após o refluxo, o produto foi agitado com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio para substituir o ião acetato, ligando axial da metaloporfirina, pelo ião cloreto.



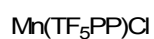
Esquema 2.4 – Preparação dos complexos de manganésio(III).

2.4 Estrutura das Metaloporfirinas Sintetizadas

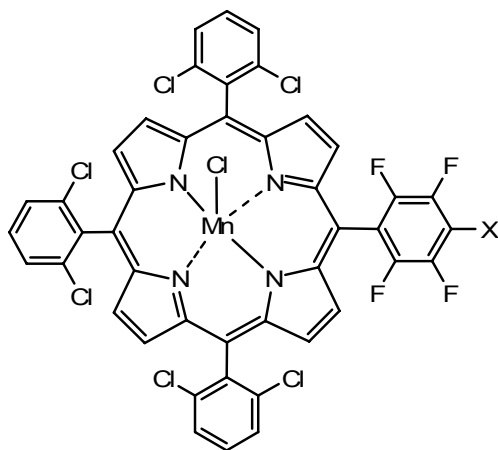
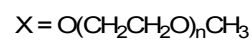
As quatro metaloporfirinas sintetizadas apresentam a estrutura indicada na figura 2.7.



Catalisador 1a



Catalisador 1b



Catalisador 2a



Catalisador 2b

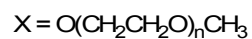
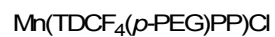


Figura 2.7 – Estrutura das metaloporfirinas usadas como catalisadores.

2.5 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Suporte Polimérico

A determinação da quantidade de metaloporfirina ligada ao PEG₅₀₀₀ foi, inicialmente, obtida por espectroscopia de emissão em plasma por acoplamento induzido. Atendendo à não reprodutibilidade dos resultados obtidos, optou-se pela espectrofotometria de UV-Vis.

Na aplicação deste método, foram construídas duas curvas de calibração que utilizaram a absorvância de soluções padrão dos catalisadores **1a** e **2a** dissolvidos em diclorometano. Os comprimentos de onda escolhidos para as medições representam os máximos de absorção no espectro UV-Vis destes catalisadores, os quais correspondem ao comprimento de onda da banda Soret das duas metaloporfirinas. O resultado deste estudo encontra-se descrito nas páginas 45 a 47 (pontos **2.6.6** a **2.6.9**).

A curva de calibração é aplicada para sistemas que sigam a lei de Lambert-Beer.¹²

$$A = \varepsilon b c \quad (1)$$

Na equação 1, **A** representa a absorvância, ε a absortividade molar ($M^{-1}cm$), **b** a espessura da célula utilizada ($b = 1\text{ cm}$) e **c** a concentração molar (M).

2.6 Parte Experimental

2.6.1 Generalidades

O pirrol utilizado na síntese das porfirinas foi adquirido à Aldrich e previamente destilado. O pentafluorobenzaldeído foi adquirido à Aldrich, enquanto que o 2,6-diclorobenzaldeído foi adquirido à Fluka. Os solventes utilizados nas sínteses eram analiticamente puros e os utilizados nos processos de separação e cristalização foram destilados. O THF foi seco através de refluxo com potássio metálico, seguido de destilação. O éter de petróleo corresponde à fracção obtida entre os 40-60 °C.

Nos processos de separação por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (0,063-0,200 mm) da Merck e sílica gel S (0,032-0,063 mm) da Riedel-de-Haën. Na cromatografia preparativa de camada fina, as placas de vidro foram revestidas com uma camada de sílica gel 60 G da Merck com 0,5 mm de espessura e activadas, durante 12 horas, na estufa a 120 °C.

A monitorização das reacções e das separações foi efectuada por tlc com folhas plásticas revestidas de sílica gel 60 G da Merck. Os espectros de ultravioleta-visível foram obtidos num espectrofotómetro Uvikon 922 em células de vidro de 1 cm. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{19}F foram obtidos em soluções de clorofórmio deuterado num aparelho Bruker Avance 300 (a 300.13 e 282.38 MHz, respectivamente) com os padrões internos tetrametilsilano (TMS) para os desvios de ^1H e C_6F_6 , como referência externa, para os desvios de ^{19}F . Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro VG AutoSpec Q operando no modo de ionização positiva por bombardeamento de partículas (FAB^+) a 70 eV.

2.6.2 Síntese da TF_5PPH_2

A síntese da TF_5PPH_2 foi realizada pelo método do nitrobenzeno, de acordo com o esquema 2.1. Num balão de fundo redondo de 1 L, com 140 mL de ácido acético e 70 mL de nitrobenzeno aquecidos a 120 °C e em agitação, foi dissolvido o pentafluorobenzaldeído (3,6 mL, 0,029 mol) e adicionado, gota a gota, o pirrol (2,0 mL, 0,029 mol). A mistura reaccional ficou em refluxo durante uma hora ao abrigo da luz. Seguiu-se-lhe a destilação dos solventes, a pressão reduzida, até se obter um resíduo seco. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e aplicado numa coluna de placa porosa com enchimento de sílica 60 (0,063 – 0,200 mm). A mistura reaccional foi eluída com éter de petróleo puro para remoção dos componentes de baixa polaridade e resíduos de nitrobenzeno. Usando uma mistura de éter de petróleo/diclorometano 5:1 eluiu-se a fracção rica em porfirina. Esta fracção foi aplicada numa segunda coluna com enchimento de sílica (0,040 – 0,063 mm), sendo eluída com éter de petróleo/diclorometano 5:1. A porfirina obtida foi recristalizada num sistema diclorometano/metanol, filtrada com funil de prego, lavada com metanol e, após verificação da sua pureza por tlc, seca na bomba de vácuo. A massa de porfirina obtida, no final de todo o processo, foi de 405,9 mg o que corresponde a um rendimento de 5,8%.

Caracterização espectroscópica da TF_5PPH_2

UV-Visível (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 410 (100); 506 (12); 583 (4); 636 (1) nm

EM-FAB⁺ (m/z): 975 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H em CDCl_3 (δ ; ppm): -2,93 (s; 2H; NH), 8,92 (s; 8H; $\text{H}-\beta$)

RMN de ^{19}F em CDCl_3 (δ ; ppm): -160,00 (dd; $o\text{-F}$), -174,68 (t; $p\text{-F}$), -184,80 (dt ; $m\text{-F}$)

Massa de produto obtida após purificação: 405,9 mg

Rendimento: 5,8%

2.6.3 Síntese da TDCF₅PPH₂

Para a síntese da TDCF₅PPH₂ também se utilizou o método do nitrobenzeno, de acordo com o esquema 2.2. Foi usada a razão molar pirrol:2,6-diclorobenzaldeído:pentafluorobenzaldeído 4:3,5:0,5. Num balão de fundo redondo de 1 L, com 140 mL de ácido acético e 70 mL de nitrobenzeno aquecidos a 120 °C e em agitação, foi dissolvido o 2,6-diclorobenzaldeído (4,4658 g, 0,025 mol), o pentafluorobenzaldeído (0,45 mL, 3,6x10⁻³ mol) e adicionado, gota a gota, o pirrol (2,0 mL, 0,029 mol). A mistura reaccional ficou em refluxo durante uma hora ao abrigo da luz. Seguiu-se-lhe a destilação dos solventes, a pressão reduzida, até se obter um resíduo seco. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e aplicado numa coluna de placa porosa com enchimento de sílica 60 (0,063 – 0,200 mm). A mistura reaccional foi eluída com éter de petróleo puro para remoção dos componentes de baixa polaridade e resíduos de nitrobenzeno. Usando uma mistura de éter de petróleo/diclorometano 2:1 obteve-se uma mistura com menos produtos secundários, mas ainda bastante complexa. Atendendo à complexidade da mistura, que continha vários compostos com R_f bastante próximos, aplicou-se o método de cromatografia preparativa de camada fina para efectuar a separação dos produtos. O eluente utilizado foi uma mistura de éter de petróleo/diclorometano 2:1. Após a sua separação, a TDCF₅PPH₂ foi caracterizada por espectrometria de massa, por espectrofotometria de UV-Vis e por RMN de ¹H e ¹⁹F.

Caracterização espectroscópica da TDCF₅PPH₂

UV-Visível (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 415 (100); 510 (7); 583 (3); 656 (1) nm

EM-FAB⁺ (m/z): 912 [M+H]⁺

RMN de ¹H em CDCl₃ (δ; ppm): -2,63 (s; 2H; NH), 7,70-7,83 (m; 9H; 3 x C₆H₃Cl₂)
8,69 (s; 4H; H-β), 8,76 (d; 4H; H-β)

RMN de ¹⁹F em CDCl₃ (δ; ppm): -135,73 (dd; *o*-F), -151,82 (t; *p*-F), -161,52 (dt ; *m*-F)

Massa de produto obtida após purificação: 48,7 mg

Rendimento: 0,74%

2.6.4 Ligação das Porfirinas ao Polímero PEG₅₀₀₀

O PEG₅₀₀₀ foi dissolvido em 20 mL de THF anidro, num balão fechado e em atmosfera de azoto. Quando o polímero se encontrava completamente dissolvido, adicionou-se hidreto de sódio, com um excesso correspondente a 2 equivalentes molares, e manteve-se a mistura em agitação durante 30 minutos para ser gerado o alcóxido. Após este intervalo, a porfirina foi dissolvida em THF anidro (5-10 mL) e misturada com o alcóxido, ficando em refluxo durante três horas no escuro e sob agitação. A monitorização da reacção foi feita por tlc utilizando como eluente uma mistura de diclorometano com 20% de metanol. No final da reacção, a mistura foi lavada com água e o produto PEG-porfirina foi dissolvido em diclorometano, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado num funil com algodão. O produto foi precipitado com éter dietílico, filtrado e seco na bomba de vácuo.

Preparação da TF₄(*p*-PEG)PPH₂

A ligação da TF₅PPH₂ ao polímero PEG ocorreu de acordo com o esquema 2.3.

massa de TF₅PPH₂ = 0,0533 g (0,055 mmol)

massa de PEG₅₀₀₀ = 1,38 g (0,276 mmol)

massa de TF₄(*p*-PEG)PPH₂ = 0,998 g

Caracterização espectroscópica da TF₄(*p*-PEG)PPH₂

UV-Visível (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 407 (100); 508 (14); 584 (5); 637 (2) nm

RMN de ¹H em CDCl₃ (δ; ppm): -2.92 (s; 2H; NH), 8.93 (s; 8H; H-β)

RMN de ¹⁹F em CDCl₃ (δ; ppm): -162.40 (dd; *o*-F), -180.50 (dd; *m*-F)

Preparação da TDCF₄(*p*-PEG)PPH₂

A ligação da TDCF₅PPH₂ ao polímero PEG ocorreu de acordo com o esquema 2.3.

massa de TDCF₅PPH₂ = 0,0180 g (0,020 mmol)

massa de PEG₅₀₀₀ = 0,108 g (0,022 mmol)

massa de TDCF₄(*p*-PEG)PPH₂ = 0,118 g

Caracterização espectroscópica da TDCF₄(*p*-PEG)PPH₂

UV-Visível (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 416 (100); 511 (8); 587 (4); 655 (2) nm

RMN de ¹H em CDCl₃ (δ; ppm): -2,62 (s; 2H; NH), 7,63-7,82 (m; 9H; 3 x C₆H₃Cl₂)

8,68-8,82 (m; 8H; H-β)

RMN de ¹⁹F em CDCl₃ (δ; ppm): -136,06 (dd; *o*-F), -154,80 (dd ; *m*-F)

2.6.5 Formação dos Complexos de Manganésio(III)

Os complexos de manganésio(III) foram obtidos por refluxo da porfirina ou PEG-porfirina com acetato de manganésio(II) tetra-hidratado seguindo o método de Adler.^{11,13} Num balão de 200 mL foi dissolvida a forma livre da porfirina/PEG-porfirina em 15 mL de DMF, adicionou-se acetato de manganésio(II) em excesso (10 vezes a quantidade molar de porfirina) e juntaram-se quatro gotas de piridina, para manter o meio ligeiramente alcalino. A mistura ficou em refluxo durante 20 horas. A formação do complexo de manganésio foi verificada pela análise do espectro de UV-Vis.

Depois de terminado o refluxo, a DMF foi evaporada e dissolveu-se o produto em diclorometano. A solução foi agitada num funil de decantação com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O complexo metálico foi extraído com diclorometano e precipitado com éter de petróleo (complexos $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl}$ e $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl}$) ou éter dietílico (complexos $\text{Mn}(\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PP})\text{Cl}$ e $\text{Mn}(\text{TDCF}_4(p\text{-PEG})\text{PP})\text{Cl}$). Depois de filtrados, os sólidos foram secos na bomba de vácuo.

Complexo $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl}$ – Catalisador 1a

massa de $\text{TF}_5\text{PPH}_2 = 0,103 \text{ g}$ (0,106 mmol)

massa de $\text{Mn}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} = 0,260 \text{ g}$ (1,06 mmol)

massa de $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl} = 0,104 \text{ g}$ (0,097 mmol)

Rendimento = 92 %

Caracterização espectroscópica de $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl}$

UV-Visível (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 363 (55); 473 (100); 572 (15) nm

Complexo $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl}$ – Catalisador 2a

massa de $\text{TDCF}_5\text{PPH}_2 = 0,0111 \text{ g}$ (0,0122 mmol)

massa de $\text{Mn}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} = 0,030 \text{ g}$ (0,122 mmol)

massa de $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl} = 0,0116 \text{ g}$ (0,0116 mmol)

Rendimento = 95%

Caracterização espectroscópica de **Mn(TDCF₅PP)Cl**

UV-Visível (CH₂Cl₂) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 370 (61); 477 (100); 578 (15) nm

Complexo **Mn[TF₄(*p*-PEG)PP]Cl – Catalisador 1b**

massa de TF₄(*p*-PEG)PPH₂ = 0,923 g

massa de Mn(AcO)₂.4H₂O = 0,110 g

massa de Mn[TF₄(*p*-PEG)PP]Cl = 0,886 g

Caracterização espectroscópica de **Mn[TF₄(*p*-PEG)PP]Cl**

UV-Visível (CH₂Cl₂) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 365 (79); 474 (100); 572 (42) nm

Complexo **Mn[TDCF₄(*p*-PEG)PP]Cl – Catalisador 2b**

massa de TDCF₄(*p*-PEG)PPH₂ = 0,0422 g

massa de Mn(AcO)₂.4H₂O = 0,020 g

massa de Mn[TDCF₄(*p*-PEG)PP]Cl = 0,0317 g

Caracterização espectroscópica de **Mn[TDCF₄(*p*-PEG)PP]Cl**

UV-Visível (CH₂Cl₂) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 370 (53); 476 (100); 578 (11) nm

2.6.6 Curva de Calibração de Mn(TF₅PP)Cl

A curva de calibração de Mn(TF₅PP)Cl foi construída a partir da absorvância de várias soluções de concentração conhecida preparadas a partir de uma solução padrão através de diluições sucessivas. O solvente utilizado foi o diclorometano e a absorvância foi registrada para o comprimento de onda de 473 nm.

Massa de $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl} = 0,0109 \text{ g}$

$M_r(\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{Cl}) = 1062,9$

Concentração da solução inicial = $2,05 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$

Absorvância – A	Concentração – c / M
3,35	$5,25 \times 10^{-5}$
1,46	$2,46 \times 10^{-5}$
1,30	$2,10 \times 10^{-5}$
0,546	$9,84 \times 10^{-6}$
0,282	$3,94 \times 10^{-6}$

$A = 64,0 \times 10^3 \cdot c$

Com uma correlação linear de 0,9989.

2.6.7 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Catalisador 1b

Massa de catalisador **1b** = 103,7 mg dissolvida num balão de 10 mL.

Uma alíquota de 150 μL foi dissolvida em diclorometano num balão de 5 mL.

Factor de diluição = $5 \text{ mL} / 150 \times 10^{-3} \text{ mL}$

Factor de diluição = 33,33

Absorvância da amostra = 1,07

Concentração da amostra = $1,67 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$

Concentração de metaloporfirina na solução de **1b** = $33,33 \times 1,67 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$
 $= 5,57 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$

Concentração de metaloporfirina por unidade de massa
 de **1b** = $5,57 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3} \times 10 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 / 103,7 \times 10^{-3} \text{ g}$
 $= 5,37 \times 10^{-5} \text{ mol/g}$

2.6.8 Curva de Calibração de $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl}$

A curva de calibração de $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl}$ foi construída a partir da absorvância de várias soluções de concentração conhecida preparadas a partir de uma solução padrão

através de diluições sucessivas. O solvente utilizado foi o diclorometano e a absorvância foi registada para o comprimento de onda de 476 nm.

Massa de $\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl} = 0,0116 \text{ g}$ $M_r(\text{Mn}(\text{TDCF}_5\text{PP})\text{Cl}) = 999,7$

Concentração da solução inicial = $2,32 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$

Absorvância – A	Concentração – c / M
1,23	$2,32 \times 10^{-5}$
0,555	$9,28 \times 10^{-6}$
0,495	$7,42 \times 10^{-6}$
0,256	$2,97 \times 10^{-6}$
0,156	$1,78 \times 10^{-6}$
0,137	$9,50 \times 10^{-7}$

$A = 49,2 \times 10^3 \cdot c$

Com uma correlação linear de 0,9987.

2.6.9 Determinação da Concentração de Metaloporfirina no Catalisador 2b

Massa de catalisador **2b** = 59,5 mg dissolvida num balão de 10 mL.

Factor de diluição = $10 \text{ mL} / 3 \text{ mL} * 5 \text{ mL} / 150 \times 10^{-3} \text{ mL}$

Factor de diluição = 111,1

Absorvância da amostra = 0,797

Concentração da amostra = $1,62 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$

Concentração de metaloporfirina na solução de **2b** = $111,1 * 1,62 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$
 = $1,80 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$

Concentração de metaloporfirina por unidade de massa
 de **2b** = $1,80 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} * 10 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 / 59,5 \times 10^{-3} \text{ g}$
 = $3,02 \times 10^{-4} \text{ mol/g}$

2.7 Referências

- 1 P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2010.
- 2 D. Dolphin, T. G. Traylor, L. Y. Xie, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 251.
- 3 M. G. H. Vicente, “*The Porphyrin Handbook – Synthesis and Organic Chemistry*”, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Ed.), Academic Press, New York **2000**, vol. 1, capítulo 4.
- 4 A. M. A. R. Gonsalves, J. M. T. B. Varejão, M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 635.
- 5 F. R. Longo, M. G. Finarelli, J. B. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 927.
- 6 D. Ostovic, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6511.
- 7 F. G. Doro, J. R. L. Smith, A. G. Ferreira, M. D. Assis, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 164, 97.
- 8 M. D. Assis, J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2221.
- 9 P. Battioni, O. Brigaud, H. Desvaux, D. Mansuy, T. G. Traylor, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 25, 2893.
- 10 K. M. Kadish, C. Araullo-McAdams, B. C. Han, M. M. Frazen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8364.
- 11 A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1970**, 32, 2443.
- 12 M. L. S. S. Gonçalves, “*Métodos Instrumentais para Análise de Soluções*”, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1983**.
- 13 S. L. H. Rebelo, *Tese de Doutorado*, Universidade de Aveiro, Aveiro, **2004**, capítulo V.

CAPÍTULO 3

OXIDAÇÃO CATALÍTICA DE SUBSTRATOS ORGÂNICOS

3. Oxidação Catalítica de Substratos Orgânicos

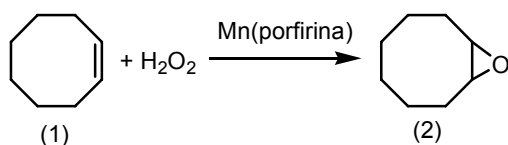
A transformação oxidativa de produtos naturais é uma área de grande interesse científico e industrial. O grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro tem vindo a desenvolver trabalho nesta área. Uma das transformações que tem sido objecto de estudo é a oxidação de terpenos, compostos que existem em grande abundância nos óleos essenciais das plantas, o que permite transformar produtos sem valor comercial em produtos com aplicação na indústria farmacêutica e de química fina.¹⁻⁴ Para esses estudos foram desenvolvidos sistemas catalíticos com metaloporfirinas de manganésio(III), acetato de amónio e peróxido de hidrogénio.

Neste trabalho estudou-se a actividade catalítica de quatro catalisadores metaloporfirínicos de manganésio(III) (catalisadores **1a**, **1b**, **2a** e **2b**). A sua actividade catalítica foi testada na oxidação de três substratos orgânicos, o *cis*-cicloocteno, o timol e o carvacrol, utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante. Os catalisadores **1b** e **2b** (figura 2.1) são derivados das metaloporfirinas **1a** e **2a**, às quais se ligou um polímero do tipo PEG₅₀₀₀. A conversão na oxidação dos substratos orgânicos e a estabilidade de cada catalisador servirão de parâmetros de avaliação da influência que o PEG₅₀₀₀ tem na actividade catalítica destas metaloporfirinas. O PEG₅₀₀₀ deverá facilitar a separação do catalisador do meio reaccional⁵ e a sua solubilização em água.

As condições de catálise aplicadas neste estudo, nomeadamente a razão substrato/catalisador, o solvente, o volume total de mistura reaccional, o co-catalisador a utilizar e a sua quantidade por ensaio, o método de adição do oxidante e a temperatura de reacção, resultaram do conhecimento acumulado no grupo de Química Orgânica em trabalhos realizados anteriormente.^{4,6} Em cada ensaio, o catalisador é dissolvido em acetonitrilo juntamente com o co-catalisador e o substrato. Posteriormente, são adicionadas alíquotas de meio equivalente molar de peróxido de hidrogénio (30% m/m, diluído 1:10 em acetonitrilo ou água), relativamente ao substrato, até que a conversão estabilize.

3.1 Oxidação de *cis*-cicloocteno

O *cis*-cicloocteno (1), quando é oxidado com peróxido de hidrogénio, na presença de metaloporfirinas de manganésio(III) origina um único produto de oxidação, o 1,2-epoxiciclooctano (2) (esquema 3.1).⁴



Esquema 3.1

As conversões no produto foram determinadas por GC-FID a partir das áreas cromatográficas dos picos correspondentes ao substrato (1) e ao produto (2). A estabilidade do catalisador foi calculada através da razão das alturas da banda Soret do catalisador, obtida por UV-Vis quando a conversão estabiliza.

Tabela 3.1 - Oxidação de *cis*-cicloocteno^a

Cat.	Sub./Cat.	Eq. de H ₂ O ₂ ^b	Tempo/min	Conv./%	Estab./%	TON ^d
1a	613	3	90	54	55	736
1b	517	1,5	105	61 ^c	52	657
2a	113	1,5	45	100	63	305
2b	130	1,5	45	100	75	520

^a Condições de reacção: 0,3 mmol de substrato, 0,2 mmol de NH₄AcO dissolvidos em 2 mL de CH₃CN.

^b Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao *cis*-cicloocteno quando a conversão estabilizou.

^c Após 23 horas, a conversão passou a 72% e a estabilidade a 40%.

^d Número de ciclos do catalisador, definido como (epóxido/cat. destruído) = [Sub./Cat.*Conv./(100-Estab.)].⁷

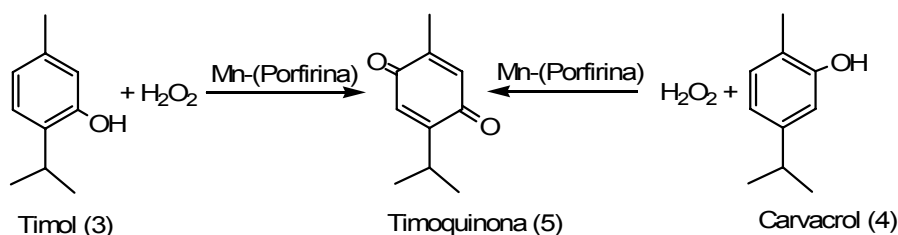
A análise dos resultados indicados na tabela 3.1 mostra-nos que a conversão do substrato obtida pelos complexos da TDCF₅PPH₂ foi superior à dos complexos da TF₅PPH₂. Verifica-se também que a estabilidade dos complexos da TF₅PPH₂ foi inferior à dos complexos da TDCF₅PPH₂. No entanto, a relação substrato/catalisador para os complexos **1a** e **1b** era muito maior do que a dos complexos **2a** e **2b**, o que significa que nas misturas reaccionais a quantidade de **2a** e **2b** por mole de substrato também era maior. Esta diferença torna difícil a análise da actividade catalítica dos complexos, tendo por base, unicamente, a conversão e a estabilidade. Observando o número de ciclos do catalisador

(TON)⁷ concluímos que os complexos baseados na TF_5PPH_2 tiveram uma actividade catalítica mais intensa do que os complexos baseados na $\text{TDCF}_5\text{PPH}_2$. A maior capacidade de atrair electrões dos substituintes dos complexos **1a** e **1b** provoca uma diminuição da densidade electrónica no macrociclo aumentando o seu potencial de oxidação. Esta maior capacidade oxidativa torna-os mais susceptíveis à degradação através da competição entre a oxidação do substrato e a oxidação do catalisador restante, o que provocará a diminuição da sua actividade catalítica e menores conversões do substrato, apesar de possuírem um ciclo catalítico mais rápido do que os complexos **2a** e **2b**.^{7, 8}

Quando se comparam os resultados obtidos com os catalisadores do mesmo complexo porfirínico (com e sem PEG_{5000}), os resultados podem ser considerados idênticos em termos da conversão e estabilidade. No caso do catalisador **1b**, apesar da conversão indicada ser apenas ligeiramente superior à do catalisador **1a**, a relação substrato/catalisador e o número de equivalentes de H_2O_2 são menores. Os catalisadores **2a** e **2b** apresentam igual actividade catalítica na oxidação deste substrato. No entanto, a estabilidade do catalisador **2b** é ligeiramente superior à do análogo não ligado ao polímero. A análise do TON mostra que o PEG_{5000} no catalisador **1b** torna o seu ciclo catalítico mais lento relativamente ao catalisador **1a**. A existência de quatro cadeias poliméricas no complexo **1b** poderá dificultar o acesso do substrato ao centro activo do catalisador. No complexo **2b** verifica-se um aumento do TON relativamente ao **2a**.

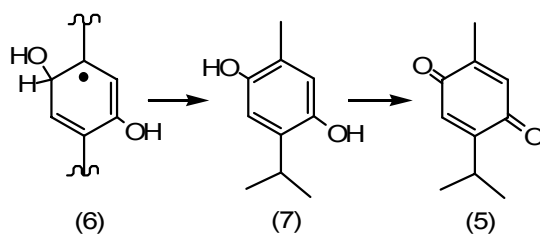
3.2 Oxidação de timol e de carvacrol

Estes dois substratos são dois monoterpénos fenólicos que diferem apenas na posição do grupo hidroxilo ligado ao anel aromático. A sua oxidação com peróxido de hidrogénio, catalisada por metaloporfirinas de manganésio(III), origina o mesmo produto de oxidação, a timoquinona (esquema 3.2).⁶



Esquema 3.2

A timoquinona resulta, provavelmente, da hidroxilação selectiva do anel aromático na posição *para* relativamente ao grupo hidroxilo, via intermediário (6), originando a hidroquinona (7). Por oxidação da hidroquinona obtem-se a quinona (5), esquema 3.3.²



Esquema 3.3

Tabela 3.2 - Oxidação de timol^a

Cat.	Sub./Cat.	Eq. de H ₂ O ₂ ^b	Tempo/min	Conv./%	Estab./%	TON ^d
1a	63	-	-	67,7 ^c	-	-
1b	158	4,5	120	72	49	223
2a	100	6,5	180	84	31	122
2b	97	5,5	150	90	33	130

^a Condições de reacção: 0,3 mmol de substrato, 0,2 mmol de NH₄AcO dissolvidos em 2 mL de CH₃CN.

^b Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao timol quando a conversão estabilizou.

^c Valor retirado da referência 2.

^d Número de ciclos do catalisador, definido como (timoquinona/cat. destruído).⁷

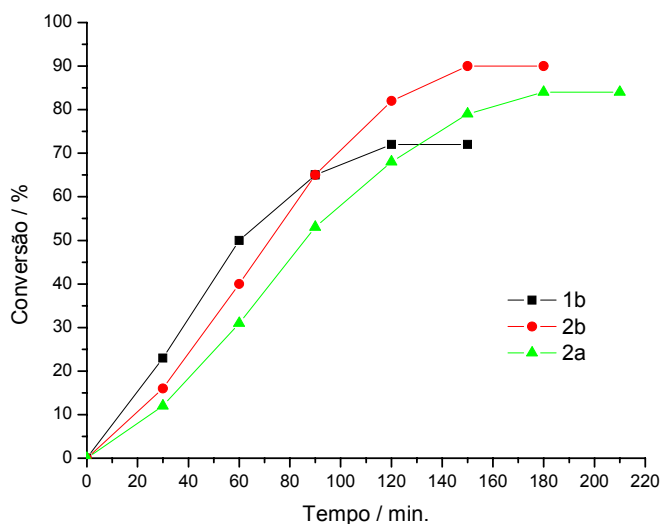


Figura 3.1 – Variação da conversão de timol em timoquinona em função do tempo com os catalisadores **1b**, **2a** e **2b**.

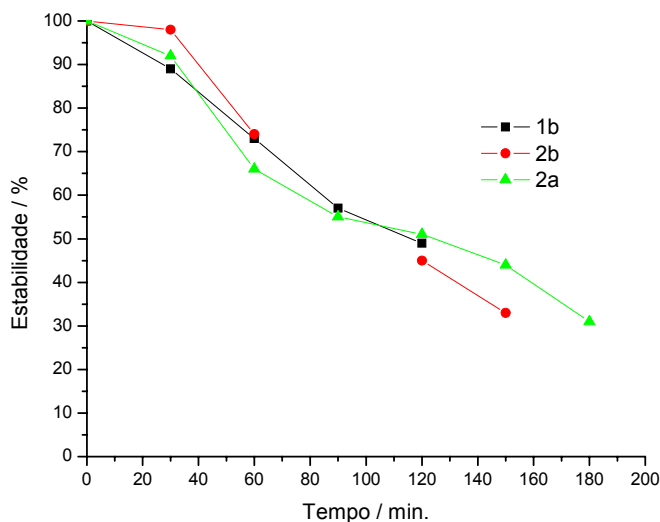


Figura 3.2 – Estabilidade dos catalisadores **1b**, **2a** e **2b** durante a oxidação de timol.

Na oxidação de timol verifica-se que o catalisador **1b** apresentou a conversão mais elevada durante os primeiros 60 minutos; no entanto, a conversão final estabilizou mais cedo e foi inferior à alcançada pelos catalisadores **2a** e **2b**. A maior rapidez do ciclo catalítico do catalisador **1b** foi, também, confirmada pelo seu superior valor de TON. A estabilidade dos três catalisadores ao longo do tempo revelou valores muito próximos em cada instante.

Na oxidação de carvacrol, as conversões dos quatro catalisadores foram superiores às obtidas na oxidação de timol (tabela 3.3). Os catalisadores **2a** e **2b** necessitaram de menos tempo e menor quantidade de H_2O_2 para atingirem uma conversão total do carvacrol, o que permite concluir que o carvacrol é mais facilmente oxidado do que o timol. Os valores da estabilidade dos três complexos são, como na oxidação de timol, próximos em cada instante e variam uniformemente com o tempo de reacção (figura 3.4). A actividade catalítica de **1b** aproximou-se dos valores de conversão e de estabilidade obtidos pelos catalisadores **2a** e **2b**. O catalisador **2b** apresentou um valor de TON superior ao da oxidação do timol e mais próximo do valor do catalisador **1b**. Talvez esse aumento possa ser explicado pela maior facilidade de oxidar o carvacrol.

Tabela 3.3 - Oxidação de carvacrol^a

Cat.	Sub./Cat.	Eq. de H ₂ O ₂ ^b	Tempo/min	Conv./%	Estab./%	TON ^d
1a	63	-	-	69,9 ^c	-	-
1b	160	4,5	120	94	44	268
2a	100	5,5	150	100	38	161
2b	97	3,5	90	100	62	255

^a Condições de reação: 0,3 mmol de substrato, 0,2 mmol de NH₄AcO dissolvidos em 2 mL de CH₃CN.

^b Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao carvacrol quando a conversão estabilizou.

^c Valor retirado da referência 2.

^d Número de ciclos do catalisador, definido como (timoquinona/cat. destruído).⁷

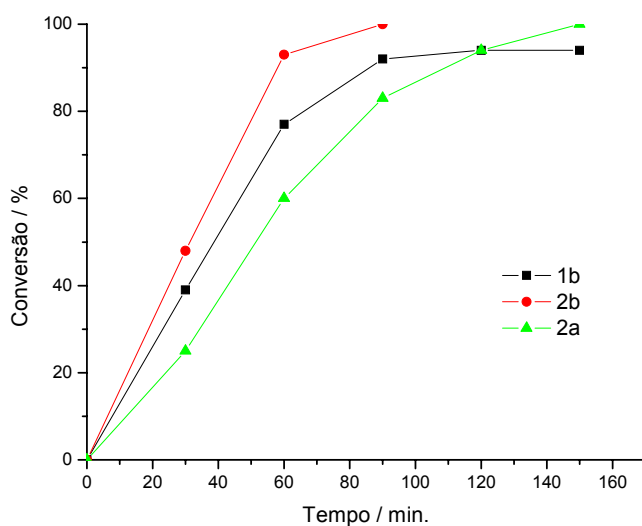


Figura 3.3 – Variação da conversão de carvacrol em timoquinona em função do tempo com os catalisadores **1b**, **2a** e **2b**.

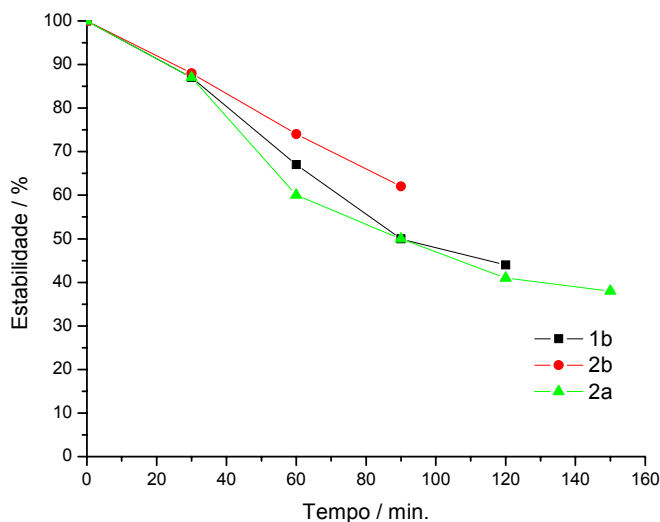


Figura 3.4 – Estabilidade dos catalisadores **1b**, **2a** e **2b** durante a oxidação de carvacrol.

Quando se compara a actividade dos complexos ligados ao PEG₅₀₀₀ com os não ligados, chega-se novamente à conclusão que o polímero não interfere na actividade catalítica destas metaloporfirinas. Os valores de conversão na oxidação de timol e de carvacrol foram iguais ou muito próximos para os complexos baseados na mesma metaloporfirina. A estabilidade dos catalisadores **1b**, **2a** e **2b** parece depender, essencialmente, do número de adições de H₂O₂ devido à sua variação uniforme com o tempo de reacção. A análise às figuras 3.2 e 3.4 permite verificar que a estabilidade decresce igualmente para os três catalisadores analisados e que as discrepâncias verificadas nos valores finais estão relacionadas com o tempo necessário para se atingir a conversão final. Como a adição de H₂O₂ foi efectuada a intervalos de 15 minutos, mais tempo de reacção implica um maior número de adições de oxidante. É de salientar que o catalisador **1b** deixa de ter actividade catalítica quando os valores de estabilidade são de 49% e 44% (tabelas 3.2 e 3.3), enquanto que os catalisadores **2a** e **2b** deixam de apresentar actividade catalítica para valores de 31% e 33% (tabela 3.2). Na oxidação de *cis*-cicloocteno, os catalisadores **1a** e **1b** deixaram de ser activos quando a estabilidade chegou a 55% e 52%, respectivamente (tabela 3.1).

Na determinação da estabilidade dos complexos metaloporfirínicos por espectrofotometria de visível, verifica-se que, após a adição do H₂O₂ à mistura reaccional,

o espectro passa a apresentar duas bandas de absorção a 416 nm e 476 nm. Os espectros das figuras 3.5 e 3.6 foram obtidos, respectivamente, com soluções do catalisador **2b** e **1b** na oxidação de timol. Durante a reacção a banda a 476 nm vai diminuindo de intensidade, enquanto que a intensidade da banda a 416 nm não varia significativamente. De acordo com a literatura, na presença de oxidantes como o ácido *m*-cloroperoxibenzóico, oxone⁹ e H₂O₂¹⁰ os complexos de Mn(III) podem originar espécies oxo-Mn(V) ou oxo-Mn(IV). A espécie oxo-Mn(V) resulta da clivagem heterolítica da ligação O-O e é bastante activa na epoxidação de alkenos. A adição de H₂O₂ a uma solução com uma metaloporfirina de Mn(III), quando seguida por UV-Vis, origina uma banda a 427 nm que é associada à formação da espécie oxo-Mn(V). Em condições reaccionais que favoreçam a clivagem homolítica ou na presença de iões nitrito origina-se a espécie oxo-Mn(IV) que apresenta maior estabilidade, mas não é activa na oxidação de compostos.⁹ Esta espécie apresenta uma banda a 417 nm no espectro UV-Vis.¹⁰

A banda a 476 nm das figuras 3.5 e 3.6 corresponde aos complexos de Mn(III) que ao longo da reacção vão sofrendo degradação oxidativa. A espécie oxo-Mn(V) não é identificada pela sua banda a 427 nm porque estes espectros foram obtidos 15 minutos depois da adição do H₂O₂ e esta espécie já teria sofrido redução após oxidação dos compostos do meio reaccional. A banda a 416 nm deverá corresponder à espécie oxo-Mn(IV) que, devido à sua estabilidade, permanece no meio reaccional não sofrendo degradação. É de salientar que os complexos baseados na TF₅PPH₂ apresentam uma maior tendência à formação desta espécie, uma vez que a banda aparece com maior intensidade no catalisador **1b**. A formação desta espécie poderá explicar a diferença nos mínimos de estabilidade a que os complexos baseados na TF₅PPH₂ deixam de ser activos relativamente aos complexos **2a** e **2b**.

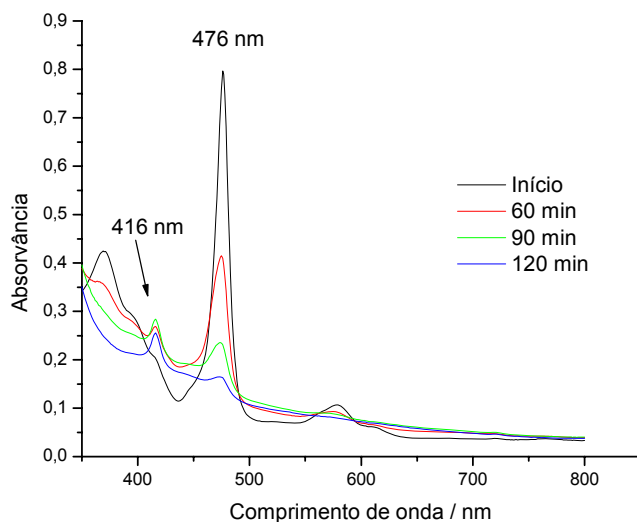


Figura 3.5 – Variação do espectro de visível do catalisador **2b** na oxidação de timol, para a concentração inicial de $1,62 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, dissolvido em diclorometano.

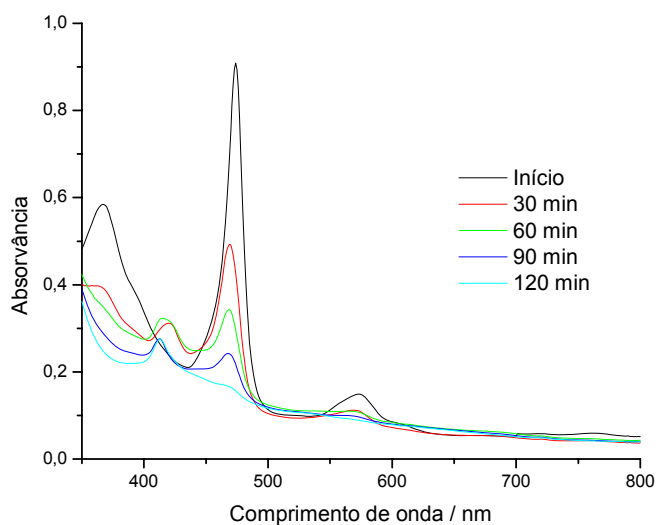


Figura 3.6 – Variação do espectro de visível do catalisador **1b** na oxidação de timol, para a concentração inicial de $1,42 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, dissolvido em diclorometano.

3.3 Actividade Catalítica em Solução Aquosa

Como os catalisadores **1b** e **2b** são solúveis em água, foram realizados alguns ensaios onde a água foi usada como solvente, mantendo-se as restantes condições de catálise. O substrato a oxidar foi o carvacrol, que foi dissolvido em água ou numa mistura de água e acetonitrilo 1:1. O H₂O₂ foi adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes com um intervalo de trinta minutos entre adições. A extracção do produto foi realizada com diclorometano no final do tempo estimado de reacção.

Tabela 3.4 - Oxidação de carvacrol em solução aquosa^a

Cat.	Sub./Cat.	Solvente	Tempo/min	Eq. de H ₂ O ₂ ^b	Conv./%	Estab./%
1b	50	H ₂ O:CH ₃ CN, 1:1	300	1,5	3,0	-
	50	H ₂ O:CH ₃ CN, 1:1	1620	2	12,9	37
2b	100	H ₂ O	300	4	-	55
	100	H ₂ O:CH ₃ CN, 1:1	300	1,5	17,5	64

^a Condições de reacção: 0,3 mmol de substrato, 0,2 mmol de NH₄AcO dissolvidos em 2 mL de H₂O ou da mistura H₂O e CH₃CN 1:1.

^b Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao carvacrol.

Os resultados obtidos mostram que a actividade dos complexos metaloporfirínicos **1b** e **2b** sofre um acentuado decréscimo quando se utiliza a água na mistura reaccional, não apresentando qualquer actividade quando a água é o único solvente.

3.4 Conclusões

A ligação das metaloporfirinas Mn(TF₅PP)Cl e Mn(TDCF₅PP)Cl a polímeros do tipo PEG₅₀₀₀ não altera a sua actividade catalítica na oxidação dos substratos *cis*-cicloocteno, timol e carvacrol, com o H₂O₂, na presença de NH₄AcO como co-catalisador e utilizando o acetonitrilo como solvente.

O PEG₅₀₀₀ foi ligado à metaloporfirina nos grupos *meso*-pentafluorofenilo através da substituição do átomo *para*-flúor, formando-se uma ligação éter entre a metaloporfirina e o polímero. A troca de um substituinte electro-sacador por um electro-dador não diminui a capacidade destas metaloporfirinas oxidarem substratos orgânicos.

Na oxidação de *cis*-cicloocteno, de timol e de carvacrol todos os catalisadores apresentaram 100% de selectividade na formação do respectivo produto de oxidação.

Os complexos baseados na TF₅PPH₂ apresentam maior rapidez do seu ciclo catalítico, o que poderá ser responsável pela sua maior degradação devido à competição entre a oxidação do substrato e a metaloporfirina. Os complexos baseados na TDCF₅PPH₂ apresentam maiores conversões dos substratos. A estabilidade destas metaloporfirinas está directamente dependente do número de adições de H₂O₂.

Apesar do polímero permitir a solubilização destes catalisadores em água, verifica-se uma acentuada diminuição de actividade catalítica ou mesmo a sua inexistência, quando se usa a água como solvente.

O sistema PEG-(porfirina)/H₂O₂/NH₄AcO em água deverá ser explorado no futuro com substratos solúveis em água, como álcoois alílicos, a fim de analisar a sua potencialidade na epoxidação de monoterpenos do género do geraniol, por exemplo.

3.5 Parte Experimental

3.5.1 Generalidades

As reacções de oxidação catalítica realizaram-se à temperatura ambiente, no escuro e sob agitação. Nos diversos ensaios, dissolveram-se 0,3 mmol do substrato a oxidar e 15 mg (0,2 mmol) de acetato de amónio em 2 mL da solução do catalisador em acetonitrilo (solução stock). A concentração molar do catalisador na solução stock era ajustada de modo a termos uma razão molar (substrato/catalisador) pré-definida. O peróxido de hidrogénio (30% m/m, aquoso), diluído em acetonitrilo (1:10), foi adicionado à mistura em alíquotas de 150 µL (0,15 mmol de H₂O₂), a intervalos de quinze minutos até que a conversão estabilizasse. O progresso da reacção foi sendo analisado por GC-FID e UV-Vis em intervalos de trinta minutos. Previamente à adição do oxidante, extraiu-se uma alíquota de 1 µL da mistura reaccional que foi introduzida no GC-FID, e outra de 150 µL que, após dissolução em diclorometano num balão volumétrico de 5 mL, era analisada no espectrofotómetro de UV-Vis.

Nas reacções realizadas em meio aquoso, o catalisador foi dissolvido em água ou numa mistura de água e acetonitrilo de forma a obtermos uma solução stock com concentração conhecida. Nos diversos ensaios, dissolveram-se 47,1 µL de carvacrol (0,3 mmol) e 15 mg (0,2 mmol) de acetato de amónio em 2 mL da solução do catalisador. O peróxido de hidrogénio (30% m/m, aquoso), diluído em água (1:10), foi adicionado à mistura em alíquotas de 150 µL (0,15 mmol de H₂O₂) a intervalos de trinta minutos. A mistura reaccional ficou em agitação durante cinco horas e num dos ensaios durante toda a noite. No fim deste tempo, foi retirada uma alíquota de 150 µL que, após dissolução em água num balão volumétrico de 5 mL, foi analisada no espectrofotómetro de UV-Vis para determinação da estabilidade do catalisador. A restante mistura foi submetida a extracção com diclorometano; da fracção orgânica extraiu-se uma alíquota de 1 µL que foi injectada no GC-FID para se determinar a conversão da reacção.

A conversão das reacções foi calculada através da área dos picos cromatográficos. Como os substratos utilizados dão origem a um único produto de oxidação, nos cromatogramas são identificados dois picos, correspondentes ao substrato e ao produto de

oxidação. A conversão corresponde à razão entre a área do pico do produto de oxidação e a área total (substrato e produto de oxidação).

A estabilidade dos catalisadores foi determinada recorrendo aos espectros de absorção UV-Vis, correspondendo à fracção de metaloporfirina que continuava em solução e foi calculada através da razão entre a altura da banda Soret no momento a analisar e no início da reacção. Após a adição do peróxido de hidrogénio, verificava-se que os espectros de UV-Vis apresentavam duas bandas; no cálculo da estabilidade somou-se as alturas das duas bandas.

Para cada um dos substratos oxidados, *cis*-cicloocteno, timol e carvacrol, foi realizado um ensaio em branco onde o substrato era dissolvido no solvente com o co-catalisador mas sem a metaloporfirina. O oxidante foi sendo adicionado nas mesmas condições e quantidades que os ensaios com catalisador. A monitorização das reacções foi realizada por GC-FID no final das adições de oxidante. O valor obtido foi 0% de conversão para os três substratos.

O *cis*-cicloocteno e o acetato de amónio foram adquiridos à Fluka; o timol e o carvacrol à Aldrich; o peróxido de hidrogénio (30% m/m em solução aquosa) e o acetoneitrilo (analiticamente puro) à Riedel-de-Haën.

Os espectros de UV-Vis foram obtidos num espectrofotómetro Uvikon 922, em células de vidro de 1 cm.

3.5.2 Oxidação de *cis*-cicloocteno

No balão com 2 mL de solução stock de catalisador e 15 mg de NH₄AcO foi introduzido um volume de 39 µL, o que corresponde a 0,3 mmol de *cis*-cicloocteno. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150 µL de H₂O₂.

A mistura reaccional da oxidação do *cis*-cicloocteno foi analisada por GC-FID num aparelho Varian Star 3400 CX. O programa de temperaturas apresentava as seguintes condições:

O injector: 220 °C;

A coluna: temperatura inicial de 80 °C durante 1 min;
aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min;
temperatura final de 200 °C durante 2 min;

O detector: 230 °C.

A coluna capilar montada no aparelho era uma Supelco SPB-5 (30 m x 0,25 mm d.i. x 0,25 µm de espessura de filme). Utilizou-se o hidrogénio como gás de arraste, a uma velocidade de 55 cm/s.

3.5.3 Oxidação de timol e de carvacrol

No balão com 2 mL de solução stock de catalisador e 15 mg de NH_4AcO foi introduzido o volume de 47,1 µL de carvacrol ou a massa de 46,0 mg de timol, o que corresponde a 0,3 mmol de cada um dos substratos. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150 µL de H_2O_2 .

Para monitorizar as oxidações de timol e de carvacrol utilizou-se um aparelho GC-FID Varian Star 3900. O programa de temperaturas apresentava as seguintes condições:

O injector: 250 °C;

A coluna: temperatura inicial de 100 °C durante 3 min;
aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min;
temperatura final de 220 °C durante 1 min;

O detector: 250 °C.

A coluna capilar montada no aparelho era uma Supelco SPB-5 (30 m x 0,25 mm de diâmetro interno x 0,25 µm de espessura de filme). Utilizou-se hélio como gás de arraste, a uma velocidade de 35 cm/s.

3.6 Referências

- 1 J. A. S. Cavaleiro, G. M. S. F. C. Nascimento, M. G. P. M. S. Neves, M. T. Pinto, A. J. D. Silvestre, M. G. H. Vicente, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1893.
- 2 R. R. L. Martins, M. G. P. M. S. Neves, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 137, 41.
- 3 R. R. L. Martins, M. G. P. M. S. Neves, A. J. D. Silvestre, M. M. Q. Simões, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, P. Tagliatesta, C. Crestini, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 172, 33.
- 4 S. L. H. Rebelo, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, Aveiro, **2004**, capítulo 2.
- 5 R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Tocco, *Org. Lett.* **2000**, 12, 1737.
- 6 R. R. L. Martins, *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, Aveiro, **2000**, capítulo 2.
- 7 I. D. Cunningham, T. N. Danks, J. N. Hay, I. Hamerton, S. Gunathilagan, C. Janczak, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 185, 25.
- 8 S. L. H. Rebelo, M. M. Pereira, M. M. Q. Simões, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *J. Catal.* **2005**, 234, 76.
- 9 J. T. Groves, J. Lee, S. S. Marla, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6269.
- 10 W. Nam, I. Kim, M. H. Lim, H. J. Choi, J. S. Lee, H. G. Jang, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2067.
